



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101328** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
**A61P 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

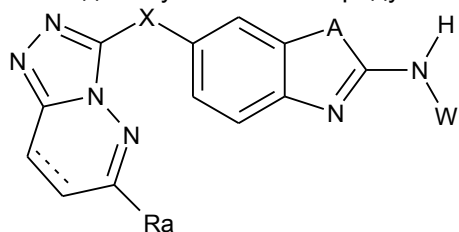
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2010 02523</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Альбер Ева (FR),</b> <b>Бак Ерік (FR),</b> <b>Немесек Концепсьон (FR),</b> <b>Юголіні Антоніо (FR),</b> <b>Венслер Сільві (FR)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>06.08.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>САНОФІ-АВЕНТИС,</b> 174, Avenue de France, F-75013 Paris, France (FR)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.03.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.</b> <b>№115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>07/05789, 08/01819</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007064797 A, 07.06.2007 WO 2007075567 A, 05.07.2007 ANONYMOUS: "CHEMICAL BOOK : 2-amino-6-benzothiazolethiol" [Online] 2007, XP002523730 WO 2008051808 A, 02.05.2008 WO 2007138472 A, 06.12.2007 WO 2008008539 A, 17.01.2008
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>09.08.2007, 02.04.2008</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>FR, FR</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.06.2010, Бюл.№ 12</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.03.2013, Бюл.№ 6</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/FR2008/001172, 06.08.2008</b>	

**(54) ПОХІДНІ 6-ТРИАЗОЛПІРИДИНСУЛЬФАНІЛБЕНЗОТІАЗОЛУ І -БЕНЗІМІДАЗОЛУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ЗАСТОСУВАННЯ ЇХ ЯК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ МЕТ**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується нових продуктів формули (I):



, (I)

в якій ---- означає простий або подвійний зв'язок; Ra означає H, галоген, алкокси, О-циклоалкіл, гетероалкіл, феніл, NHCOалк, NHCOциклоалк або NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; X означає S, SO або SO<sub>2</sub>; A означає NH або S; W означає H, алкіл або COR, де R означає циклоалкіл; алкіл необов'язково заміщений NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, алкокси, гідрокси, фенілом, гетероарилом або гетероциклоалкілом; алкокси необов'язково заміщений NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, тобто означає радикал -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, радикал О-феніл або О-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-феніл, де феніл необов'язково заміщений і n=1-4; або радикал NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> означає H або алкіл і R<sub>2</sub> означає H, циклоалкіл або алкіл; R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>

UA 101328 C2

означають H, алкіл, циклоалкіл, гетероарил або феніл; R1, R2 і/або R3, R4 утворюють з N цикл, що містить необов'язково O, S, N і/або NH; причому всі гетероциклоалкільні, гетероарильні, фенільні і циклічні радикали необов'язково заміщені;  
ці продукти, що знаходяться у всіх ізомерних формах, і їх солі застосовні як лікарські засоби, зокрема як інгібітори MET.

Даний винахід стосується нових похідних 6-триазолпіридазинсульфаніл-бензотіазолу і -бензімідазолу, способу їх одержання, нових одержаних проміжних продуктів, застосування їх як лікарських засобів, фармацевтичних композицій на їх основі і нового застосування вказаних похідних 6-триазолпіридазинсульфаніл-бензотіазолу і -бензімідазолу.

Більш конкретно, даний винахід стосується нових похідних 6-триазолпіридазинсульфаніл-бензотіазолу і -бензімідазолу, що володіють протираковою активністю за допомогою модуляції активності білків, зокрема, кіназ.

У цей час більшість сполук, що випускаються в продаж і що використовуються в хіміотерапії, є цитотоксичними, і створюють серйозні проблеми побічних ефектів і переносимості їх пацієнтами. Ці ефекти можуть бути обмежені у випадку, коли лікарські засоби, що використовуються діють селективно на ракові клітини, виключаючи здорові клітини. Одне з рішень, що обмежують небажані ефекти хіміотерапії, може полягати у використанні лікарських засобів, діючих на метаболічні шляхи або на конститутивні елементи цих шляхів, які експресувалися в головним чином в ракових клітинах і не експресувалися або незначно експресувалися в здорових клітинах. Протеїнкінази належать до сімейства ферментів, які каталізують фосфорилювання гідроксигруп специфічних залишків протеїнів, таких як залишки тирозину, серину і треоніну. Таке фосфорилювання може широко модифікувати функцію протеїнів: так, протеїнкінази грають важливу роль в регуляції великого числа різноманітних клітинних процесів, включаючи, зокрема, метаболізм, клітинну проліферацію, адгезію і рухливість клітин, диференціювання клітин або їх виживаність, причому деякі протеїнкінази грають вирішальну роль в ініціації, розвитку і завершенні клітинних циклів.

Серед різних клітинних функцій, в яких задіяна активність протеїнкіназ, деякі процеси являють собою привабливу мішень для лікування певних захворювань. Наприклад, можна назвати, зокрема, ангіогенез і контроль клітинного циклу, а також контроль за проліферацією клітин, в яких протеїнкінази можуть грати головну роль. Ці процеси є істотними, зокрема, при рості солідних пухлин, а також при інших захворюваннях: зокрема, інгібуючі молекули таких кіназ здатні обмежувати небажані клітинні проліферації, такі як проліферації, що спостерігаються при ракових захворюваннях, і можуть брати участь в попередженні, регуляції або лікуванні нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера або нейрональний апоптоз.

Даний винахід стосується нових похідних, що володіють інгібуючим ефектом відносно протеїнкіназ. Продукти згідно з винаходом можуть бути використані, зокрема, для попередження або лікування захворювань, які можна модулювати шляхом інгібування протеїнкіназ.

Продукти згідно з винаходом володіють, зокрема, протираковою активністю за допомогою модуляції активності кіназ. Серед кіназ, відносно яких бажано модулювання активності, переважні MET і мутанти MET-білка.

Даний винахід стосується також застосування вказаних похідних для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування людей.

Таким чином, однією з цілей даного винаходу є створення композицій, що мають протиракову активність, і що впливають, зокрема, на кінази. Серед кіназ, відносно яких бажано модулювати активність, переважний MET.

У фармакологічній частині, викладеній нижче, показано за допомогою біохімічних тестів на клітинних лініях, що продукти згідно з даним винаходом інгібують, зокрема, аутофосфорилювання MET і проліферацію клітин, ріст яких залежить від MET або його мутантних форм.

MET або Hepatocyte Growth Factor Receptor (рецептор гепатоцитарного фактора росту) є рецептором з тирозинкіназною активністю, що експресується, зокрема, в епітеліальних і ендотеліальних клітинах. HGF, Hepatocyte Growth Factor (гепатоцитарний фактор росту) описаний як специфічний ліганд MET. HGF секретується мезенхімальними клітками і активує рецептор MET, який гомодимеризується. Отже, рецептор аутофосфорилюється на тирозинах каталітичного домену Y1230, Y1234 і Y1235.

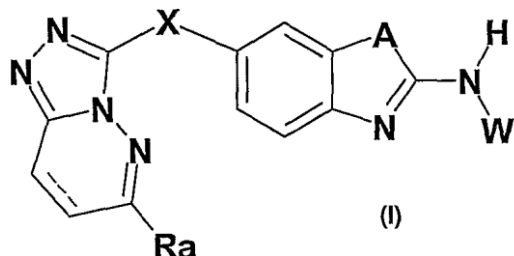
Стимуляція MET за допомогою HGF ініціює проліферацію, розсіювання (або дисперсію), рухливість клітин, резистентність до апоптозу, інвазію і ангіогенез.

Виявлено, що MET, також як і HGF, гіперекспресується в численних людських пухлинах і в більшості різних злоякісних пухлинах. Виявлено також, що MET ампліфікується в пухлинах шлунка і в гліобlastомах. В літературі описана множина точкових мутацій гена MET в пухлинах, зокрема, в кіназному домені, а також в навколомембранному домені і домені SEMA. Гіперекспресія, ампліфікація або мутації викликають конститутивну активацію рецептора і дерегуляцію його функцій.

Таким чином, даний винахід стосується, зокрема, нових інгібіторів протеїнкінази MET і її мутантів, які можуть бути використані для антипроліферативного і антиметастатичного лікування, зокрема, в сфері онкології.

Даний винахід стосується також нових інгібіторів протеїнкінази MET і її мутантів, які можуть бути використані для антиангіогенного лікування, зокрема, в сфері онкології.

Даний винахід стосується продуктів формули (I):



в якій:

--- означає простий або подвійний зв'язок,

10 Ra означає атом водню; атом галогену; радикал алкокси, необов'язково заміщений атомом хлору, гідроксильним радикалом або гетероциклоалкільним радикалом, який сам необов'язково заміщений; О-циклоалкільний радикал; гетероарильний радикал, необов'язково заміщений; фенільний радикал, необов'язково заміщений; радикал  $\text{NHCOалк}$  або  $\text{NHCOциклоалк}$  або радикал  $\text{NR1R2}$ , описаний нижче;

15 X означає S, SO або  $\text{SO}_2$ ;

A означає NH або S;

W означає атом водню; алкільний або циклоалкільний радикал, необов'язково заміщений алкокси, гетероциклоалкілом або  $\text{NR3R4}$ ; або радикал COR, в якому R означає:

20 - циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом  $\text{NR3R4}$ , алкокси, гідрокси, фенільним, гетероарильним або гетероциклоалкільним, якими самі необов'язково заміщені;

- радикал алкокси, необов'язково заміщений  $\text{NR3R4}$ , алкокси, гідрокси або гетероциклоалкілом; О-фенільний або О-( $\text{CH}_2$ ) $n$ -фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і  $n$  означає ціле число від 1 до 4;

25 - або радикал  $\text{NR1R2}$ , в якому R1 і R2 такі, що один з R1 і R2 означає атом водню або алкільний радикал, а інший з R1 і R2 означає атом водню, циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з радикалів гідроксильний, алкокси, гетероарильний, гетероциклоалкільний,  $\text{NR3R4}$ , фенільний, необов'язково заміщеного, або R1 і R2 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраний(х) з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи можливий NH, який він містить, необов'язково заміщений;

30 R3 і R4, однакові або різні, означають атом водню, алкільний радикал, циклоалкільний радикал, гетероарильний радикал або фенільний радикал, необов'язково заміщений, або R3 і R4 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраний(х) з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в ньому, необов'язково заміщений;

35 всі описані вище радикали гетероциклоалкільний, гетероарильний і фенільний, а також циклічні радикали, які можуть утворювати R1 і R2 або R3 і R4 разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену, радикалів гідроксильний, оксо, алкокси,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHалк}$ ,  $\text{N(алк)}_2$  і радикалів алкільний, циклоалкільний, гетероциклоалкільний,  $\text{CH}_2$ -гетероциклоалкільний, фенільний,  $\text{CH}_2$ -фенільний, гетероарильний, СО-фенільний і S-гетероарильний, причому в цих останніх радикалах алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і гетероарильний радикали самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксильний, оксо, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атомів вуглецю,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHалк}$  і  $\text{N(алк)}_2$ ,

45 причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

Даний винахід стосується продуктів формули (I), описаних вище або нижче, в якій ----, X і A мають значення, вказані вище або нижче,

Ra означає радикал алкокси, необов'язково заміщений атомом хлору, гідроксильним радикалом або гетероциклоалкільним радикалом, який сам необов'язково заміщений; O-циклоалкільний радикал; радикал NHCOалк; або радикал NR1aR2a, причому R1a і R2a означають атом водню, циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з радикалів гідроксильний, алкокси, гетероарильний, гетероциклоалкільний, NR3R4 і фенільний, необов'язково заміщений;

W означає атом водню; алкільний радикал, необов'язково заміщений алкокси, гетероциклоалкілом або NR3R4; або радикал COR, в якому R означає:

- циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом NR3R4, алкокси, гідрокси, фенільним, гетероарильним або гетероциклоалкільним, якими самі необов'язково заміщені;

- радикал алкокси, необов'язково заміщений NR3R4, алкокси, гідрокси або гетероциклоалкілом; O-фенільний радикал або O-(CH2)n-фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 4;

- або радикал NR1R2, в якому R1 і R2 такі, що один з R1 і R2 означає атом водню або алкільний радикал, а інший з R1 і R2 означає атом водню, циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з радикалів гідроксильний, алкокси, гетероарильний, гетероциклоалкільний, NR3R4 і фенільний, необов'язково заміщеного, або R1 і R2 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок, і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраний(х) з O, S, N і NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в ньому, необов'язково заміщений;

R3 і R4, однакові або різні, означають атом водню, алкільний радикал, циклоалкільний радикал, гетероарильний радикал або фенільний радикал, необов'язково заміщений, або R3 і R4 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в йому, необов'язково заміщений;

всі описані вище радикали гетероциклоалкільний, гетероарильний і фенільний, а також циклічні радикали, які можуть утворювати R1 і R2 або R3 і R4 разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену, радикалів гідроксильний, оксо, алкокси, NH2, NHalк, N(алк)2 і радикалів алкільний, циклоалкільний, гетероциклоалкільний, CH2-гетероциклоалкільний, фенільний, CH2-фенільний, гетероарильний, CO-фенільний і S-гетероарильний, причому в цих останніх радикалах радикали алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і гетероарильний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксильний, оксо, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атомів вуглецю, NH2, NHalк і N(алк)2,

причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

Даний винахід стосується продуктів формули (I), описаних вище або нижче, в якій ----, X і A мають значення, вказані вище або нижче;

Ra означає радикал алкокси, необов'язково заміщений гетероциклоалкільним радикалом, необов'язково заміщеним; O-циклоалкільний радикал; радикал NHCOалк або радикал NR1aR2a, де R1a і R2a означають атом водню, циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з радикалів гідроксильний, алкокси, гетероарильний, гетероциклоалкільний, NR3R4 і фенільний, необов'язково заміщений;

W означає атом водню; алкільний радикал, необов'язково заміщений алкокси, гетероциклоалкілом або NR3R4; або радикал COR, в якому R означає:

- циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом NR3R4, алкокси, гідрокси, фенільним, гетероарильним або гетероциклоалкільним, які самі необов'язково заміщені;

- радикал алкокси, необов'язково заміщений NR3R4, алкокси, гідрокси або гетероциклоалкілом; O-фенільний радикал або O-(CH2)n-фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 4;

- або радикал NR1R2, в якому R1 і R2 такі, що один з R1 і R2 означає атом водню або алкільний радикал, а інший з R1 і R2 означає атом водню або алкільний радикал, необов'язково заміщений одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з радикалів гідроксильний, алкокси, гетероарильний, гетероциклоалкільний, NR3R4 і фенільний, необов'язково заміщеного, або R1 і R2 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок, і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з O, S, N і NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в йому, необов'язково заміщений;

R3 і R4, однакові або різні, означають атом водню, алкільний радикал, циклоалкільний радикал, гетероарильний радикал або фенільний радикал, необов'язково заміщений, або R3 і R4 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в йому, необов'язково заміщений;

всі описані вище радикали гетероциклоалкільний, гетероарильний і фенільний, а також циклічні радикали, які можуть утворювати R1 і R2 або R3 і R4 разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену, радикалів гідроксильний, оксо, алкокси, NH2, NHалк, N(алк)2 і радикалів алкільний, циклоалкільний, гетероциклоалкільний, CH2-гетероциклоалкільний, фенільний, CH2-фенільний, гетероарильний, СО-фенільний і S-гетероарильний, причому в цих останніх радикалах радикали алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і гетероарильний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксильний, оксо, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атомів вуглецю, NH2, NHалк і N(алк)2,

причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

Даний винахід стосується продуктів формули (I), описаних вище, в якій ---- означає простий або подвійний зв'язок,

Ra означає атом водню; атом галогену; радикал алкокси, необов'язково заміщений гетероциклоалкільним радикалом, необов'язково заміщеним; гетероарильний радикал, необов'язково заміщений; фенільний радикал, необов'язково заміщений; радикал NHCOалк або NHCOциклоалк; або радикал NR1R2, описаний нижче;

X означає S, SO або SO<sub>2</sub>;

A означає NH або S;

W означає атом водню; алкільний радикал, необов'язково заміщений алкокси, гетероциклоалкілом або NR3R4; або радикал COR, в якому R означає:

- циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом NR3R4, алкокси, гідрокси, фенільним, гетероарильним або гетероциклоалкільним, якими самі необов'язково заміщені;

- радикал алкокси, необов'язково заміщений NR3R4, алкокси, гідрокси або гетероциклоалкілом; О-фенільний радикал або О-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 4;

- або радикал NR1R2, в якому R1 і R2 такі, що один з R1 і R2 означає атом водню або радикал алкіл, а інший з R1 і R2 означає атом водню, циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з радикалів гідроксильний, алкокси, гетероарильний, гетероциклоалкільний, NR3R4, фенільний, необов'язково заміщеного, або R1 і R2 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок, і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з O, S, N і NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в йому, необов'язково заміщений;

де R3 і R4, однакові або різні, означають атом водню, алкільний радикал, циклоалкільний радикал, гетероциклоалкільний радикал, гетероарильний радикал або фенільний радикал, необов'язково заміщений, або R3 і R4 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в йому, необов'язково заміщений;

всі описані вище радикали гетероциклоалкільний, гетероарильний і фенільний, а також циклічні радикали, які можуть утворювати R1 і R2 або R3 і R4 разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену, радикалів гідроксильний, оксо, алкокси, NH2, NHалк, N(алк)2 і радикалів алкільний,

циклоалкільний, гетероциклоалкільний, CH<sub>2</sub>-гетероциклоалкільний, фенільний, CH<sub>2</sub>-фенільний, гетероарильний, СО-фенільний і S-гетероарильний, причому в цих останніх радикалах радикали алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і гетероарильний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів

5 гідроксильний, оксо, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атомів вуглецю, NH<sub>2</sub>, N<sub>алк</sub> і N(алк)<sub>2</sub>, вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантімерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

10 Таким чином, даний винахід, який стосується продуктів формули (I), описаних вище, в якій -- -- означає простий або подвійний зв'язок, стосується, більш конкретно, продуктів формули (I'), які являють собою продукти формули (I), в якій ---- означає простий зв'язок, і продуктів формули (I''), які являють собою продукти формули (I), в якій ---- означає подвійний зв'язок.

15 Таким чином, продукти формули (I), описані вище або нижче, являють собою, більш конкретно, продукти формули (I'), в якій ---- означає простий зв'язок.

Продукти формули (I), описані вище або нижче, являють собою також продукти формули (I''), в якій --- означає подвійний зв'язок.

Даний винахід стосується продуктів формули (I), описаних вище або нижче, в якій ----, R<sub>a</sub> і X мають значення, вказані вище або нижче, і:

20 А означає NH або S;

W означає атом водню; алкільний радикал, необов'язково заміщений алкокси або гетероциклоалкілом; або радикал COR, в якому R означає:

- циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, алкокси, гідрокси, фенільним, гетероарильним або гетероциклоалкільним, якими самі

25 необов'язково заміщені;  
- радикал алкокси, необов'язково заміщений NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, алкокси, гідрокси або гетероциклоалкілом; О-фенільний радикал або О-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 4;

- або радикал NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, в якому R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> такі, що один з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> означає атом водню або

30 алкільний радикал, а інший з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> означає атом водню, циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> або алкокси, або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок, і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з О, S, N і NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в йому, необов'язково заміщений;

35 NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> такий, що R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>, однакові або різні, означають атом водню або алкільний радикал, або R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з О, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в йому, необов'язково заміщений;

40 радикали гетероциклоалкільний, гетероарильний і фенільний, а також циклічні радикали, які можуть утворювати R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> або R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, описані вище, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену, радикалів гідроксильний, алкокси, NH<sub>2</sub>, N<sub>алк</sub>, N(алк)<sub>2</sub> і радикалів алкільний, гетероциклоалкільний, CH<sub>2</sub>-гетероциклоалкільний, фенільний, CH<sub>2</sub>-фенільний, гетероарильний,

45 СО-фенільний і S-гетероарильний, причому в цих останніх радикалах радикали алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і гетероарильний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксильний, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атомів вуглецю, NH<sub>2</sub>, N<sub>алк</sub> і N(алк)<sub>2</sub>,

50 вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантімерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

Даний винахід стосується продуктів формули (I), описаних вище, в якій ----, R<sub>a</sub>, X, A і W мають будь-яке із значень, вказаних вище або нижче, і радикал NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> є таким, що один з R<sub>1</sub> і

55 R<sub>2</sub> означає атом водню або алкільний радикал, а інший з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> означають атом водню або алкільний радикал, необов'язково заміщений NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> або алкокси, або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок, і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з О, S, N і NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в йому, необов'язково заміщений;

60 всі інші замісники мають вказані вище значення;

причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

5 Даний винахід стосується продуктів формули (I), описаних вище або нижче, в якій ---- означає простий або подвійний зв'язок,

Ra означає атом водню або атом галогену або фенільний радикал, необов'язково заміщений;

X означає S, SO або SO<sub>2</sub>;

10 A означає NH або S;

W означає атом водню або радикал COR, в якому R означає:

- циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом фенільним, гетероарильним, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> або гетероциклоалкільним, якими самі необов'язково заміщені;

15 - радикал алкокси, необов'язково заміщений NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, тобто радикал O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; O-фенільний радикал або O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 4;

- або радикал NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, в якому R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> такі, що один з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> означає атом водню або алкільний радикал, а інший з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> означає циклоалкільний радикал або алкільний радикал, 20 необов'язково заміщений одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з радикалів гідроксильний, алкокси, гетероарильний, гетероциклоалкільний, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, фенільний, необов'язково заміщеного, або ж R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що необов'язково містить один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з O, S, N і NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що 25 міститься в йому, необов'язково заміщений;

R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>, однакові або різні, означають атом водню, алкільний радикал, циклоалкільний радикал, гетероарильний радикал або фенільний радикал, необов'язково заміщений, або R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 30 необов'язково один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в йому, необов'язково заміщений;

всі описані вище радикали гетероциклоалкільний, гетероарильний і фенільний, а також циклічні радикали, які можуть утворювати R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> або R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів 35 галогену, радикалів гідроксильний, оксо, алкокси, NH<sub>2</sub>, NHалк, N(алк)<sub>2</sub> і радикалів алкільний, циклоалкільний, CH<sub>2</sub>-гетероциклоалкільний, CH<sub>2</sub>-фенільний, CO-фенільний і S-гетероарильний, причому в цих останніх радикалах радикали алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і гетероарильний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксильний, оксо, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атомів вуглецю, NH<sub>2</sub>, NHалк і N(алк)<sub>2</sub>,

40 причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

Продукти формули (I), описані вище або нижче, в якій

45 ----, Ra і X мають значення, вказані вище або нижче, і:

A означає NH або S;

W означає атом водню або алкільний радикал або радикал COR, в якому R означає:

- алкільний радикал, необов'язково заміщений OCH<sub>3</sub> або NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

- циклоалкільний радикал;

50 - радикал алкокси, необов'язково заміщений OCH<sub>3</sub> або NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, тобто радикал O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCH<sub>3</sub> або радикал O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; O-фенільний радикал або O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 2;

- або радикал NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, в якому R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> такі, що один з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> означає атом водню, циклоалкільний радикал або алкільний радикал, а інший з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> означає алкільний радикал, 55 необов'язково заміщений NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, або ж R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що необов'язково містить один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з O, S, N і NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в йому, необов'язково заміщений;

60 NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> такий, що R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>, однакові або різні, означають атом водню або алкільний радикал, або R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що



містить необов'язково один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в йому, необов'язково заміщений;

фенільні радикали, а також циклічні радикали, які можуть утворювати R1 і R2 або R3 і R4 разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, описані вище, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену, радикалів гідроксильний, алкокси, NH<sub>2</sub>, NHалк, N(алк)<sub>2</sub> і радикалів алкільний, CH<sub>2</sub>-гетероциклоалкільний, CH<sub>2</sub>-фенільний, СО-фенільний і S-гетероарильний, причому в цих останніх радикалах радикали алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і гетероарильний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксильний, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атомів вуглецю, NH<sub>2</sub>, NHалк і N(алк)<sub>2</sub>,

причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

Даний винахід стосується продуктів формули (I), описаних вище, в якій ----, Ra і X мають будь-яке із значень, вказаних вище або нижче, і:

A означає NH або S;

W означає атом водню або радикал COR, в якому R означає:

- алкільний радикал, необов'язково заміщений NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>;

- алкокси радикал, необов'язково заміщений NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, тобто радикал O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; O-фенільний радикал або O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 2;

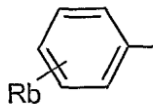
- або радикал NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, в якому R1 і R2 такі, що один з R1 і R2 означає атом водню або алкільний радикал, а інший з R1 і R2 означає алкільний радикал, необов'язково заміщений NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, або ж R1 і R2 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що необов'язково містить один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з O, S, N і NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в йому, необов'язково заміщений;

NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> такий, що R3 і R4, однакові або різні, означають атом водню або алкільний радикал, або R3 і R4 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить необов'язково один або декілька інших гетероатомів, вибраний(их) з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи можливо NH, що міститься в йому, необов'язково заміщений;

фенільні радикали, а також циклічні радикали, які можуть утворювати R1 і R2 або R3 і R4 разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, описані вище, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену, радикалів гідроксильний, алкокси, NH<sub>2</sub>, NHалк, N(алк)<sub>2</sub> і радикалів алкільний, CH<sub>2</sub>-гетероциклоалкільний, CH<sub>2</sub>-фенільний, СО-фенільний і S-гетероарильний, причому в цих останніх радикалах радикали алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і гетероарильний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксильний, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атомів вуглецю, NH<sub>2</sub>, NHалк і N(алк)<sub>2</sub>,

причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

Таким чином, даний винахід стосується продуктів формули (I), описаних вище, в якій ----, X, A і W мають значення, вказані вище або нижче, Ra означає атом водню або радикал:



де Rb означає атом галогену або S-гетероарильний радикал, необов'язково заміщений радикалом, вибраним з атомів галогену і радикалів гідроксильний, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атомів вуглецю, NH<sub>2</sub>, NHалк і N(алк)<sub>2</sub>,

причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

У продуктах формули (I) і в подальшому тексті:

- термін алкільний радикал (або алк) означає радикали, лінійні і, у разі необхідності, розгалужені: метильний, етильний, пропільний, ізопропільний, бутильний, ізобутильний, втор-

бутильний, трет-бутильний, пентильний, ізопентильний, гексильний, ізогексильний, а також гептильний, октильний, нонільний і децильний, а також їх ізомери положення, лінійні або розгалужені: переважні алкільні радикали, що містять 1-6 атомів вуглецю, більш конкретно, алкільні радикали, що містять 1-4 атоми вуглецю, вказаного вище за список;

5 - термін радикал алкокси означає радикали, лінійні або, за необхідності, розгалужені, метокси, етокси, пропокси, ізопроксокси, лінійний, вторинний або третинний бутокси, пентокси або гексокси, а також їх ізомери положення, лінійні або розгалужені: переважні радикали алкокси, що містять 1-4 атоми вуглецю, вказаного вище за список;

10 - термін атом галогену означає атоми хлору, бром, йоду або фтору, переважно, атом хлору, бром або фтор;

- термін циклоалкільний радикал означає насичений карбоциклічний радикал, що містить 3-10 атомів вуглецю, таким чином означає, зокрема, радикали циклопропільний, циклобутильний, циклопентильний і циклогексильний, більш конкретно, циклопропільний, циклопентильний і циклогексильний радикали;

15 - термін гетероциклоалкільний радикал означає, отже, моноциклічний або біциклічний карбоциклічний радикал, що містить 3-10 ланок, що перериваються одним або декількома гетероатомами, однаковими або різними, вибраними з атомів кисню, азоту або сірки: як приклад можуть бути названі радикали морфолініловий, тіоморфолініловий, азиридиловий, азетидиловий, піперазиніловий, піперидиловий, гомопіперазиніловий, піролідиніловий, імідазолідиніловий, піразолідиніловий, тетрагідрофуриловий, тетрагідротієніловий, гексагідропірановий, оксодигідропіридазиніловий або оксетаніловий, причому всі ці радикали не обов'язково заміщені;

20 - терміни ариловий або гетероарильний означають ненасичені або частково ненасичені радикали, відповідно карбоциклічні і гетероциклічні, моноциклічні або біциклічні, що містять не більше за 12 ланок, які можуть не обов'язково містити ланку -C(O), причому гетероциклічні радикали, що містять один або декілька гетероатомів, однакові або різні, вибрані з O, N або S, де N, за необхідності, заміщені;

25 - термін ариловий радикал означає, таким чином, моноциклічні або біциклічні радикали, що містять 6-12 ланок, такі як, наприклад, радикали фенільний, нафтильний, біфенільний, інденільний, флуоренільний і антраценільний, більш конкретно, радикали фенільний і нафтильний, ще більш конкретно, фенільний радикал. Потрібно указати, що карбоциклічний радикал, що містить ланку -C(O), являє собою, наприклад, радикал тетралон;

30 - термін гетероарильний радикал означає, таким чином, моноциклічні або біциклічні радикали, що містять 5-12 ланок: моноциклічні гетероарильні радикали, такі як, наприклад, радикали тієніловий, такий як 2-тієніл і 3-тієніл, фуриловий, такий як 2-фурил, 3-фурил, піраніловий, піроліловий, піролініловий, піразолініловий, імідазоліловий, піразоліловий, піридиловий, такий як 2-піридил, 3-піридил і 4-піридил, піразиніловий, піримідиніловий, піридазиніловий, оксазоліловий, тіазоліловий, ізотіазоліловий, діазоліловий, тіадіазоліловий, тіатриазоліловий, оксадіазоліловий, ізоксазоліловий, такий як 3- або 4-ізоксазоліл, фуразаніловий, тетразоліловий вільний або в формі солі, причому всі ці радикали не обов'язково заміщені замісниками, серед яких, більш конкретно, радикали тієніловий, такий як 2-тієніл і 3-тієніл, фуриловий, такий як 2-фурил, піроліловий, піролініловий, піразолініловий, імідазоліловий, піразоліловий, оксазоліловий, ізоксазоліловий, піридиловий, піридазиніловий, причому ці радикали не обов'язково заміщені; біциклічні гетероарильні радикали, такі як, наприклад, радикали бензотієніловий, такий як 3-бензотієніл, бензотіазоліловий, хіноліловий, ізохіноліловий, дигідрохіноліловий, хінолоновий, тетралоновий, адаментиловий, бензофуриловий, ізобензофуриловий, дигідробензофурановий, етилендіоксифеніловий, тіантреніловий, бензопіроліловий, бензімідазоліловий, бензоксазоліловий, тіонафтиловий, індоліловий, азаіндоліловий, індазоліловий, пуриніловий, тієнопіразоліловий, 50 тетрагідроіндазоліловий, тетрагідроциклопентапіразоліловий, дигідрофуропіразоліловий, тетрагідропіролопіразоліловий, оксотетрагідропіролопіразоліловий, тетрагідропіранопіразоліловий, тетрагідропіридинопіразоліловий або оксодигідропіридинопіразоліловий, причому всі ці радикали не обов'язково заміщені.

55 Як приклади гетероарильних або біциклічних радикалів можуть бути названі, більш конкретно, радикали піримідиніловий, піридиловий, піроліловий, азаіндоліловий, індазоліловий або піразоліловий, не обов'язково заміщені одним або декількома замісниками, однаковими або різними, такими, як вказано вище.

60 Радикал або радикали карбокси продуктів формули (I) можуть бути перетворені в солі або етерифіковані за допомогою різних груп, відомих фахівцеві, в числі яких можна назвати, наприклад:

- серед солеутворювальних сполук мінеральні основи, такі, як, наприклад, еквівалент натрію, калію, літію, кальцію, магнію або амонію, або органічні основи, такі як, наприклад, метиламін, пропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, N,N-диметилетаноламін, трис(гідроксиметил)амінометан, етаноламін, піридин, піколін, дициклогексиламін, морфолін, бензиламін, прокаїн, лізин, аргінін, гістидин, N-метилглюкамін,

- з етерифікуючих сполук, алкільні радикали, створюючі алкоксикарбонільні групи, такі як, наприклад, метоксикарбонільна, етоксикарбонільна, трет-бутоксикарбонільна або бензилоксикарбонільна, причому ці алкільні радикали можуть бути заміщені радикалами, вибраними, наприклад, з атомів галогену, радикалів гідроксильний, алкокси, ацильний, ацилокси, алкілтію, аміно або арильний, як, наприклад, в хлорметильний, гідроксипропільний, метоксиметильний, пропіонілметильний, метилтіометильний, диметиламіноетильний, бензильний або фенетильний групах.

Адитивними солями продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами можуть бути, наприклад, солі, утворені з хлористоводневою, бромистоводневою, йодистоводневою, азотною, сірчаною, фосфорною, пропіоною, оцтовою, трифтороцтовою, мурашиною, бензойною, малеїною, фумаровою, бурштиною, винною, лимонною, оксаліною, гліоксиною, аспарагіною, аскорбіною, з алкілмоносульфоновими кислотами, такими як, наприклад, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, пропансульфонова кислота, з алкілдисульфоновими кислотами, таким як, наприклад, метандисульфорова кислота, альфа, бета-етандисульфорова кислота, з арилмоносульфоновими кислотами, такими як бензолсульфонова кислота, і з арилдисульфоновими кислотами.

Можна нагадати, що стереоізомерія може розумітися в широкому значенні, як ізомерія сполук, що має однакові структурні формули, але різні групи яких розташовані в просторі по різному, такі як, зокрема, в монозаміщених циклогексанах, замісник яких може займати аксіальне або екваторіальне положення, і можливі різні ротаційні конформації похідних етану. Однак існує інший тип стереоізомерії, зумовлений різними просторовим перегрупуванням замісників, пов'язаних або з подвійними зв'язками, або з циклами, яку називають часто геометричною ізомерією або ізомерією цис-транс. Термін стереоізомери використовується в даному описі в найбільш широкому значенні і стосується сукупності сполук, вказаних вище.

Циклічні радикали, які можуть утворювати, з одного боку, R1 і R2 з атомом азоту, з яким вони сполучені, і, з іншого боку, R3 і R4 з атомом азоту, з яким вони сполучені, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з радикалів, вказаних вище для можливих замісників гетероциклоалкільних радикалів, тобто одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену, радикалів гідроксильний, оксо, алкокси, NH<sub>2</sub>; N(алк), N(алк)<sub>2</sub>, і радикалів алкільний, гетероциклоалкільний, CH<sub>2</sub>-гетероциклоалкільний, фенільний, CH<sub>2</sub>-фенільний, гетероарильний і CO-фенільний, причому в цих останніх радикалах радикали алкільний, гетероциклоалкільний і фенільний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксильний, оксо, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атоми вуглецю, NH<sub>2</sub>; N(алк) і N(алк)<sub>2</sub>.

Циклічні радикали, які можуть утворювати, з одного боку, R1 і R2 з атомом азоту, з яким вони сполучені, і, з іншого боку, R3 і R4 з атомом азоту, з яким вони сполучені, необов'язково заміщені, зокрема, одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену і радикалів алкільний, гідроксильний, алкокси, CH<sub>2</sub>-піролідініловий, CH<sub>2</sub>-фенільний, гетероарильний і фенільний, в яких радикали алкільний, піролідініловий і фенільний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену і радикалів алкільний, гідроксильний, оксо і алкокси.

Гетероциклоалкільні радикали, які описані вище, означають, зокрема, радикали азепаніловий, морфолініловий і піролідініловий, піперидиновий і піперазиніловий, які самі необов'язково заміщені, як описано вище або нижче.

Коли NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> або NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> утворюють цикл, такий як описаний вище, то цей аміноцикл може бути вибраний, зокрема, з радикалів піролідініловий, піразолініновий, піразолініловий, піперидиновий, азепініловий, морфоліновий або піперазиніловий, причому ці радикали самі необов'язково заміщені як вказано вище або нижче: наприклад, одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену і радикалів алкільний, гідроксильний, алкокси, фенільний і CH<sub>2</sub>-фенільний, причому алкільний або фенільний радикали самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену і алкільного, гідроксильного і алкокси радикалів.

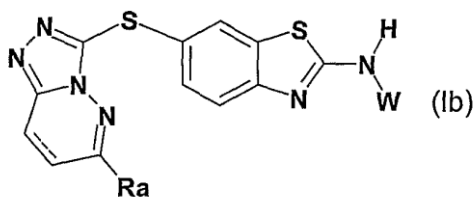
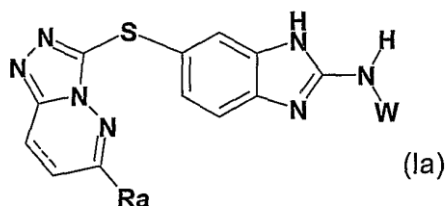
Більш конкретно, цикл NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> або NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> може бути вибраний з радикалів піролідініловий, морфоліновий, необов'язково заміщеного одним або двома радикалами алкільним або

піперазиніловим, необов'язково заміщеним на другому атомі азоту алкільним, фенільним або CH<sub>2</sub>-фенільним радикалами, які самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену і алкільного, гідроксильного і алкокси радикалів.

5 Даний винахід стосується, зокрема, продуктів формули (I), в якій A означає NH, а замісники Ra, X і W вибрані з всіх значень, вказаних для цих радикалів вище або нижче, причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей продуктів формули (I) з мінеральними і органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

10 Даний винахід стосується, зокрема, продуктів формули (I), в якій A означає S, а замісники Ra, X і W вибрані з всіх значень, вказаних для цих радикалів вище або нижче, причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей продуктів формули (I) з мінеральними і органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

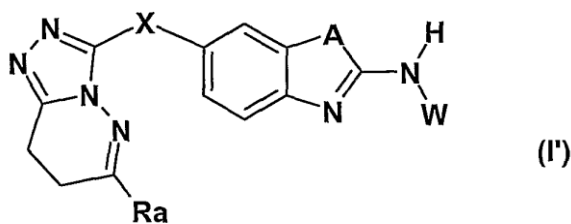
15 Зокрема, даний винахід стосується продуктів формули (I), що відповідають формулі (Ia) або (Ib):



в яких ----, Ra і W вибирають з всіх значень, вказаних вище або нижче,

20 причому вказані продукти формули (Ia) і (Ib) знаходяться у всіх можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей продуктів формули (Ia) і (Ib) з мінеральними і органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

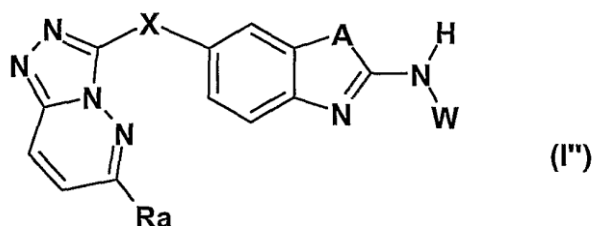
Більш конкретно, даний винахід стосується продуктів формули (I), описаних вище або нижче, в якій ---- означає простий зв'язок, що відповідає продуктам формули (I'):



25 в якій радикали Ra, X, A і W вибирають з всіх значень, вказаних вище або нижче,

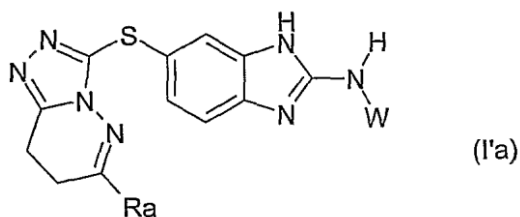
причому вказані продукти формули (I') знаходяться у всіх можливих ізомерних, рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей продуктів формули (I') з мінеральними і органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

30 Більш конкретно, даний винахід стосується продуктів формули (I), описаних вище або нижче, в якій ---- означає подвійний зв'язок, що відповідає продуктам формули (I''):



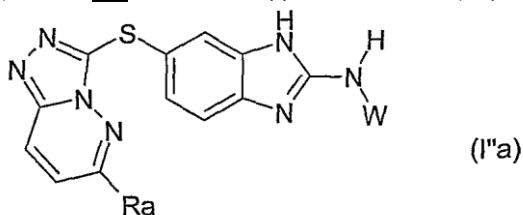
в якій радикали Ra, X, A і W вибирають з всіх значень, вказаних вище або нижче,  
причому вказані продукти формули (I'') знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних,  
енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей продуктів формули (I'') з  
5 мінеральними і органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

Більш конкретно, даний винахід стосується продуктів формули (I), описаних вище або  
нижче, в якій ---- означає простий зв'язок, що відповідає продуктам формули (I'a):



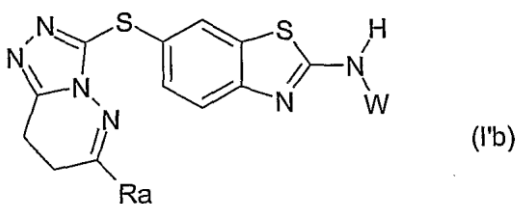
в якій радикали Ra і W вибирають з всіх значень, вказаних вище або нижче,  
причому вказані продукти формули (I'a) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних,  
енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей продуктів формули (I'a) з  
10 мінеральними і органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

Більш конкретно, даний винахід стосується продуктів формули (Ia), описаних вище або  
нижче, в якій ---- означає подвійний зв'язок, що відповідає продуктам формули (I''a):



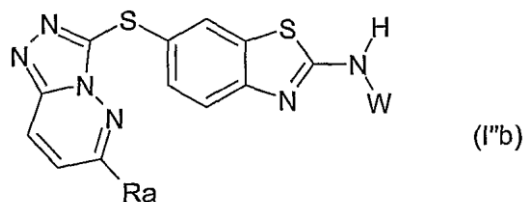
в якій радикали Ra і W вибирають з всіх значень, вказаних вище або нижче,  
причому вказані продукти формули (I''a) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних,  
енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей продуктів формули (I''a) з  
15 мінеральними і органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

Більш конкретно, даний винахід стосується продуктів формули (Ib), описаних вище або  
20 нижче, в якій ---- означає простий зв'язок, що відповідає продуктам формули (I'b):



в якій радикали Ra і W вибирають з всіх значень, вказаних вище або нижче,  
причому вказані продукти формули (I'b) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних,  
25 енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей продуктів формули (I'b) з  
мінеральними і органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

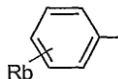
Більш конкретно, даний винахід стосується продуктів формули (Ib), описаних вище або  
нижче, в якій ---- означає подвійний зв'язок, що відповідає продуктам формули (I''b):



в якій радикали Ra і W вибирають з всіх значень, вказаних вище або нижче, причому вказані продукти формули (I''b) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивних солей продуктів формули (I''b) з мінеральними і органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

5

Коли в продуктах формули (I) Ra означає радикал:



то Rb знаходиться, зокрема, в пара-положенні.

Коли Rb, описаний вище, означає атом водню, то Rb означає, зокрема, атом фтору.

10

Ще більш конкретно, даний винахід стосується продуктів формули (I), які описані нижче, що відповідають наступним формулам:

Метил-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл] сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат,

6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-амін,

15

Метил-6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл] сульфаніл)-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат,

1-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1H-бензімідазол-2-іл)-

3-(2-морфолін-4-ілетил)карбамід,

6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1H-бензімідазол-2-амін,

20

1-(2-морфолін-4-ілетил)-3-[6-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід,

1-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетил)карбамід,

1-{2-[(2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етил}-3-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-

25

*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл) карбамід,

2-морфолін-4-ілетил-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат,

1-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-

[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]карбамід,

30

N-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-4-морфолін-4-ілбутанамід,

1-[2-(діетиламіно)етил]-3-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*] піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід,

1-{6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-

35

(морфолін-4-іл)етил]карбамід,

N-[6-([6-[(2-метоксіетил)аміно][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл] сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід,

6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-N-[2-(морфолін-4-

іл)етил]-1,3-бензотіазол-2-амін,

40

феніл-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл] сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат,

1-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-

(морфолін-4-іл)етил]карбамід,

1-{6-[(6-етокси-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл) сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-

45

іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід,

N-[6-([6-[(2-метоксіетил)аміно][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл] сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід,

1-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-

[2-(4-оксидоморфолін-4-іл)етил]карбамід,

50

6-([6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл] сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-амін,

1-(6-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл} сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід, оксетан-2-ілметил-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат,

5 N-{{6-{{6-(метокси)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід,

N-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетамід,

10 1-{{6-{{6-(метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(піролідин-1-іл)етил]карбамід,

6-{{6-(етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-амін,

6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-амін,

1-циклопропіл-3-{{6-{{6-(етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамід,

15 N-{{6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід,

N-(6-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл} сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксамід,

1-{{6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід

20 а також адитивних солей вказаних продуктів формули (I) з мінеральними і органічними кислотами або з мінеральними і органічними основами.

Даний винахід стосується також будь-якого способу одержання продуктів формули (I), описаних вище.

25 Таким чином, даний винахід стосується будь-якого способу одержання продуктів формули (I), описаних вище, в яких А означає NH.

Таким чином, даний винахід стосується будь-якого способу одержання продуктів формули (I), описаних вище, в яких А означає S.

30 Продукти згідно з винаходом можуть бути одержані з використанням традиційних методів органічної хімії. Схеми 1, 2, 3, 4, 5, 6 і 7, представлені нижче, приведені як ілюстрація способів, що використовуються для одержання продуктів формули (I). Це означає, що не треба вводити обмеження в об'єм винаходу відносно способів одержання заявлених сполук.

Таким чином, продукти формули (I), описані вище, згідно з даним винаходом можуть бути одержані, зокрема, відповідно до способів, описаних на нижче представлених схемах 1, 2, 3, 4, 35 5, 6 і 7.

Так, даний винахід стосується також способу одержання продуктів формули (I) згідно з схемою 1, представленою нижче.

Так, даний винахід стосується також способу одержання продуктів формули (I) згідно з схемою 2, представленою нижче.

40 Так, даний винахід стосується також способу одержання продуктів формули (I) згідно з схемою 3, представленою нижче.

Так, даний винахід стосується також способу одержання продуктів формули (I) згідно з схемою 4, представленою нижче.

45 Так, даний винахід стосується також способу одержання продуктів формули (I) згідно з схемою 5, представленою нижче.

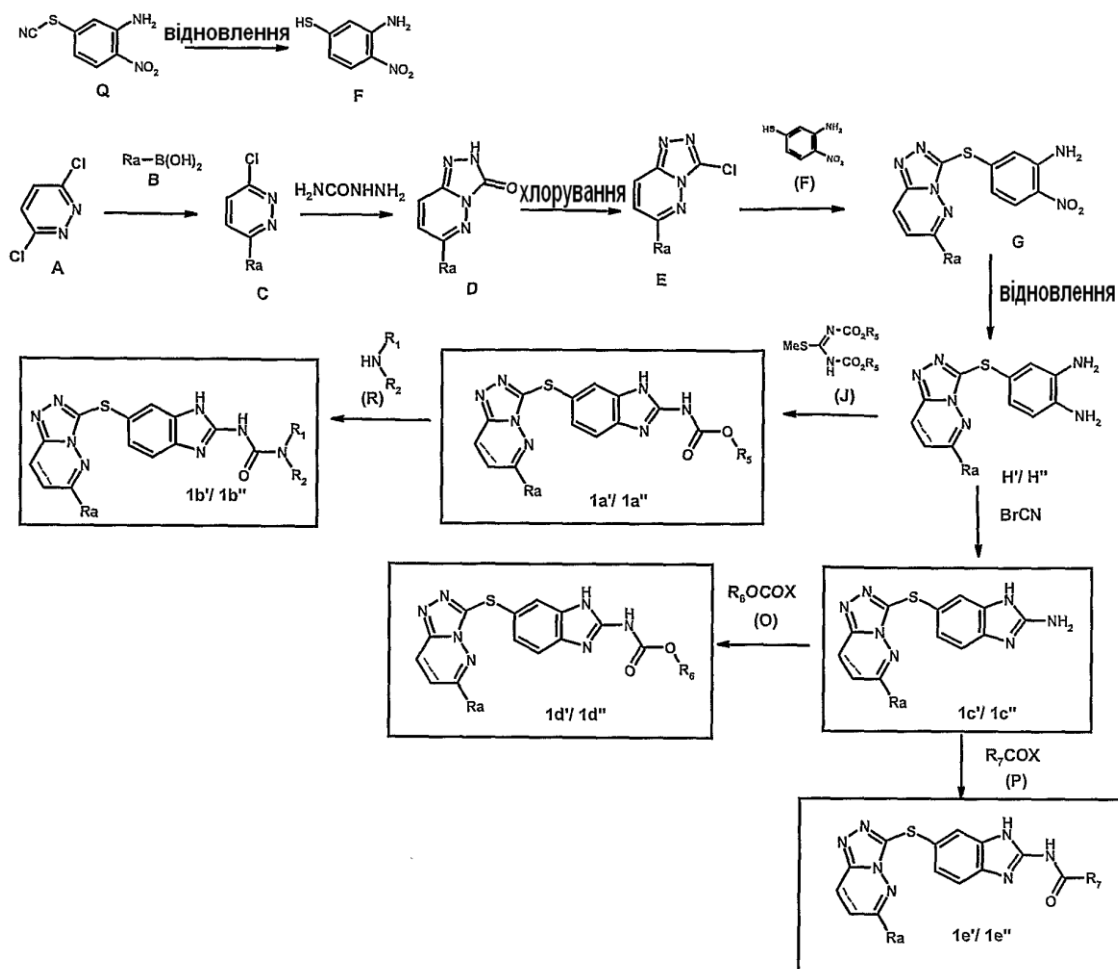
Так, даний винахід стосується також способу одержання продуктів формули (I) згідно з схемою 6, представленою нижче.

Так, даний винахід стосується також способу одержання продуктів формули (I) згідно з схемою 7, представленою нижче.

50 Точно так само, як серед продуктів формули (I), описаних вище, в яких ---- означає простий або подвійний зв'язок, виділяють продукти формули (I'), які являють собою продукти формули (I), в якій ---- означає простий зв'язок, і продукти формули (I''), які являють собою продукти формули (I), в якій ---- означає подвійний зв'язок,

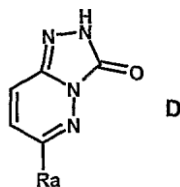
55 так і в проміжних сполуках синтезу, які описані нижче формулами (a), (b), (c), (d), (e) і (f), в яких ---- означає простий або подвійний зв'язок, виділяють сполуки формул (a'), (b'), (c'), (d'), (e') і (f'), в яких ---- означає простий зв'язок, і сполуки формул (a''), (b''), (c''), (d''), (e'') і (f''), в яких ---- означає подвійний зв'язок.

Схема 1: Синтези похідних бензімідазолів формул (1a''), (1b''), (1c''), (1d''), (1e''), (1a'), (1b'), (1c'), (1d') і (1e').



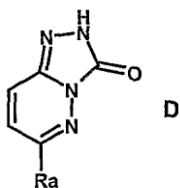
На схемі 1, представлений вище, замісники Ra, R1 і R2 мають значення, вказані вище для продуктів формули (I') і (I''), замісник R5 в сполуках формул (J), (1a') і (1a'') означає алкіл, а замісник R6 в сполуках формул (O), (1d') (1d'') означає алкіл, необов'язково заміщений NR3R4 (радикал  $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ ), алкокси, гідрокси, гетероциклоалкілом, фенілом,  $-(CH_2)_n$ -фенілом, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 4. Замісник R7 в сполуках (P) і (1e')/(1e'') означає циклоалільний радикал або алільний радикал, необов'язково заміщений радикалом NR3R4, алкокси, гідроксильним, фенільним, гетероарильним або гетероциклоалільним, які самі необов'язково заміщені.)

На схемі 1, представлений вище, бензімідазоли загальної формули (1a''), (1b''), (1c''), (1d'') і (1e''), а також їх відновлені аналоги загальної формули (1a'), (1b'), (1c'), (1d') і (1e') можуть бути одержані з 3,6-дихлорпіразину (A) (що випускається в продаж).



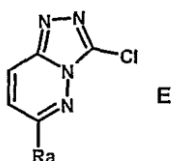
Сполуки (С) можуть бути одержані, наприклад, реакцією поєднання 3,6-дихлорпіразину з бороноюю кислотою формули (В), де Ra описаний вище, в умовах, описаних, наприклад, A.Gueiffer et coll. (в документі Synthesis; 2001; 4; 595) в присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) в розчиннику, такому як діоксан, і в присутності основи, такої як гідрокарбонат натрію, при температурі близько 115°C.



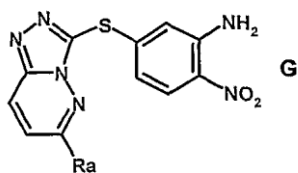
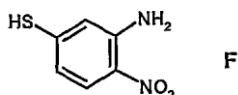


Сполуки (D) такі, в яких Ra відрізняється від H, можуть бути одержані, наприклад, реакцією між гідрохлоридом гідразинкарбоксаміду і сполукою формули (C) в розчиннику, такому як бутанол, і в присутності основи, такої як триетиламін, при температурі близько 140°C.

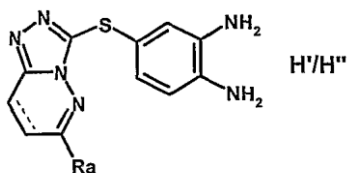
- 5 Сполуки (D), в яких Ra=H, можуть бути одержані згідно з способом, описаним P.Francavilla et F.Lairia (Journal of Heterocyclic Chemistry; 1971; 415) шляхом гідрогенолізу сполуки (D), в якій Ra=Cl (що випускається в продаж), наприклад, в присутності форміатамонію і паладію на вугіллі в розчиннику, такому як метанол, при температурі близько 70°C.



- 10 Сполуки (E) можуть бути одержані, наприклад, взаємодією трихлориду фосфору (оксихлорид фосфору) із сполуками формули (D). Реакцію здійснюють, наприклад, при температурі близько 150°C в герметично закритій колбі при мікрохвильовому опроміненні.



- 15 Сполуки (G) можуть бути одержані, наприклад, взаємодією 3-аміно-4-нітробензолтіолу формули (F) із сполуками формули (E). Сполуки формули (F) одержують шляхом відновлення in situ 3-аміно-4-нітрофенілтіоціанату (Q) (що випускається в продаж), наприклад, в присутності боргідриду натрію в розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, при температурі близько 20°C.



- 20 Сполуки (H''), в яких ---- означає подвійний зв'язок, можуть бути одержані, наприклад, шляхом відновлення за допомогою заліза(0) сполук формули (G) в розчиннику, такому як метанол, в присутності оцтової кислоти при температурі близько 70°C.

- 25 Сполуки (H'), в яких ---- означає простий зв'язок, можуть бути одержані, наприклад, шляхом відновлення за допомогою цинку(0) сполук формули (G) в присутності оцтової кислоти при температурі близько 20°C.

Більш конкретно, карбамати загальної формули (1a') і (1a'') можуть бути одержані, зокрема, відповідно до того, як описано в патенті WO03028721A2, але виходячи відповідно з 3,4-діамінофенілсульфіду формули (H') і (H'') і псевдо-тіокарбаміду формули (J) в присутності оцтової кислоти і в протонному розчиннику, такому як метанол, при температурі близько 80°C.

- 30 Більш конкретно, бензімідазоли загальної формули (1b') і (1b'') можуть бути одержані, відповідно взаємодією аміну NHR1R2 формули (R) (де R1 і R2 мають значення, вказані вище) з карбаматом формули (1a') і (1a''), наприклад, в присутності апротонного розчинника, такого як 1-

метил-2-піролідинон. Реакцію здійснюють, наприклад, при температурі близько 120°C в герметично закритій колбі при мікрохвильовому опроміненні.

Більш конкретно, 2-амінобензімідазоли загальних формул (1c') і (1c'') можуть бути одержані, наприклад, взаємодією ціанброміду із сполукою формули відповідно (H') і (H'') в присутності

протонного розчинника, такого як етанол. Реакцію здійснюють при температурі близько 80°C. Більш конкретно, карбамати загальної формули (1d') і (1d'') можуть бути одержані взаємодією хлоркарбонату формули (O) (X=Cl) із сполукою загальної формули, відповідно, (1c') і (1c''), наприклад, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, в присутності основи, такої як гідрокарбонат натрію, при температурі близько 20°C.

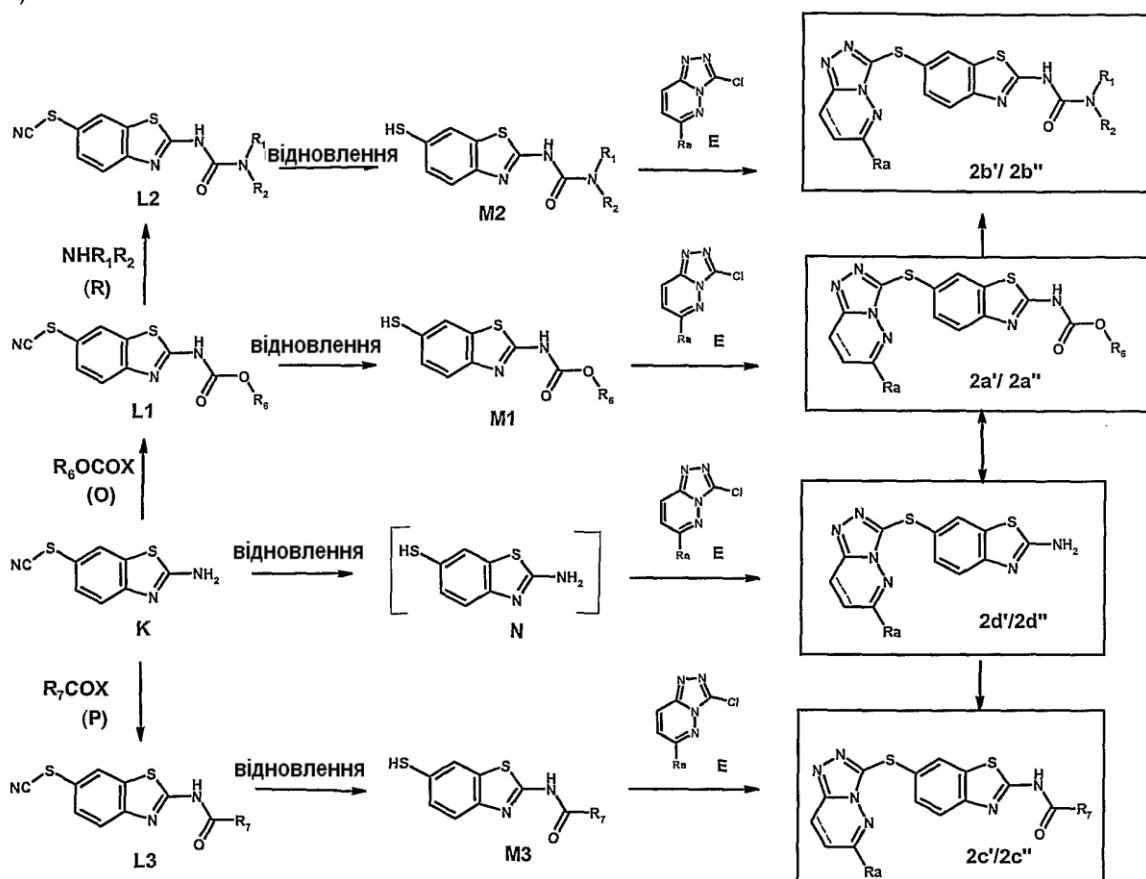
Більш конкретно, карбоксаміди (1e') і (1e'') можуть бути одержані відповідно з амінів загальної формули (1c') і (1c'')

- взаємодією амінів (1c') і (1c'') з хлорангідридом кислоти формули (P) (X=Cl) в присутності, наприклад, розчинника, такого як піридин, при температурі близько 20°C.

- взаємодією амінів (1c') і (1c'') з ангідридом кислоти формули (P) (X=OCOR<sup>7</sup>) в присутності, наприклад, розчинника, такого як піридин, при температурі близько 20°C.

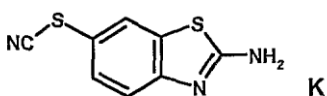
- реакцією поєднання амінів (1c') і (1c'') з кислотою формули (P) (X=OH) в умовах, наприклад, описаних V. Montanari (Chem Lett, 2000 (9), 1052) в присутності 1-гідроксибензотриазолу і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду і в присутності основи, такої як триетиламін, при температурі близько 40°C.

Схема 2: Синтез бензотіазольних похідних формул (2a'), (2b'), (2c'), (2d'), (2a''), (2b''), (2c''), (2d'')

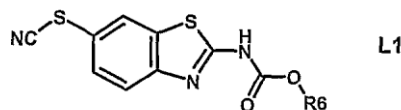


У схемі 2, представленій вище, замісники R<sub>a</sub>, R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> мають значення, вказані вище для продуктів формули (I') і (I''), а замісник R<sub>6</sub> в сполуках формул (O), (L1), (M1) і (2a'/2a'') означає алкіл, необов'язково заміщений групою NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> (радикал -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>), алкокси, гідрокси, гетероциклоалкільною, фенільною, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-фенільною, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 4, причому OR<sub>6</sub> має значення, відповідні R, який визначений вище для продуктів формули (I') і (I''). Замісник R<sub>7</sub> в сполуках формул (M3), (L3), (P) і (2c'/2c'') означає циклоалкільний радикал або алкільний, необов'язково заміщений радикалом NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, алкокси, гідрокси або радикалом фенільним, гетероарильним або гетероциклоалкільним, необов'язково заміщеним.

На схемі 2, представлений вище, бензотіазолі загальної формули (2a''), (2b''), (2c'') і (2d''), а також їх відновлені аналоги загальної формули (2a'), (2b'), (2c') і (2d') можуть бути одержані з 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціаната (K) (що випускається в продаж).

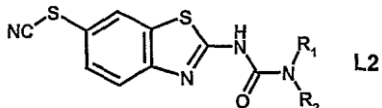


K



L1

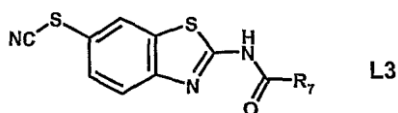
- 5 Карбамати загальної формули (L1) можуть бути одержані, наприклад, шляхом взаємодії хлоркарбонату формули (O) (X=Cl) з 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанатом (K) в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, в присутності основи, такої як гідрокарбонат натрію, при температурі близько 20°C.



L2

- 10 Сполуки загальної формули (L2) можуть бути одержані, наприклад, взаємодією карбаматів формули (L1), де R6=феніл, з амінами NHR3R4 формули (R) (де R1 і R2 мають вказані вище значення) в присутності апротонного розчинника, такого як тетрагідрофуран, при температурі близько 20°C.

- 15 Карбаміди (2b') і (2b'') можуть бути одержані, наприклад, відповідно, з карбаматів (2a') і (2a''), де R6=феніл, таким же чином, як і карбаміди (L2) одержані взаємодією амінів з карбаматами типу (L1).



L3

Сполуки загальної формули (L3) можуть бути одержані, наприклад:

- 20 - реакцією хлорангідриду кислоти формули (P) (X=Cl) з 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанатом (K) в присутності, наприклад, розчинника, такого як піридин, при температурі близько 20°C.

- реакцією ангідриду кислоти формули (P) (X=OCOR7) з 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанатом (K) в присутності, наприклад, розчинника, такого як піридин, при температурі близько 20°C.

- 25 - реакцією поєднання 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанатом (K) з кислотою формули (P) (X=OH) в умовах, наприклад, описаних V. Montanari (Chem Lett, 2000 (9), 1052) в присутності 1-гідроксибензотіазолу і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду і в присутності основи, такої як триетиламін, при температурі близько 40°C.

- 30 Таким же способом як карбаміди (L3) можуть бути одержані шляхом ацилювання аміну (K), карбоксіаміди (2c') і (2c'') можуть бути одержані відповідно з амінів (2d') і (2d'').

Сполуки загальної формули (M1), (M2) і (M3) можуть бути одержані, наприклад, відновленням сполук загальної формули (L1), (L2), (L3) з допомогою DL-дитіотреїтолу в присутності дигідрокарбонату натрію в розчиннику, такому як етанол, при температурі близько 80°C.

- 35 Сполука загальної формули (N) може бути одержана in situ шляхом відновлення сполуки формули (K) з безпосереднім одержанням амінопохідних формули (2d') і (2d''), наприклад, за допомогою боргідриду натрію в розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, в присутності основи, такої як триетиламін, при температурі близько 95°C або в інтервалі від 20°C до 95°C.

- 40 Більш конкретно, бензотіазолі загальної формули (2d') і (2d'') можуть бути також одержані, відповідно, з карбаматів формули (2a') і (2a''), де R6 = трет-бутил, шляхом реакції, наприклад, з трифтороцтовою кислотою в розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі близько 20°C.

- 45 І навпаки, бензотіазолі загальної формули (2a') і (2a'') можуть бути також одержані, відповідно, з бензотіазолів формули, відповідно, (2d') і (2d''), наприклад, шляхом взаємодії з хлоркарбонатом формули (O) (X=Cl) в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, в присутності основи, такої як гідрокарбонат натрію, при температурі близько 20°C.

Більш конкретно, бензотіазолі загальної формули (2a''), (2b''), (2c'') і (2d''), а також їх відновлені аналоги загальної формули (2a'), (2b'), (2c') і (2d') можуть бути одержані, наприклад:

1) або реакцією поєднання сполуки формули (E) з похідними (M1), (M2), (M3) і (N), здійснюваної *in situ* відновленням похідних (L1), (L2), (L3) і (K) за допомогою боргідриду натрію в розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, в присутності основи, такої як триетиламін, при температурі близько 95°C або в інтервалі від 50°C до 95°C.

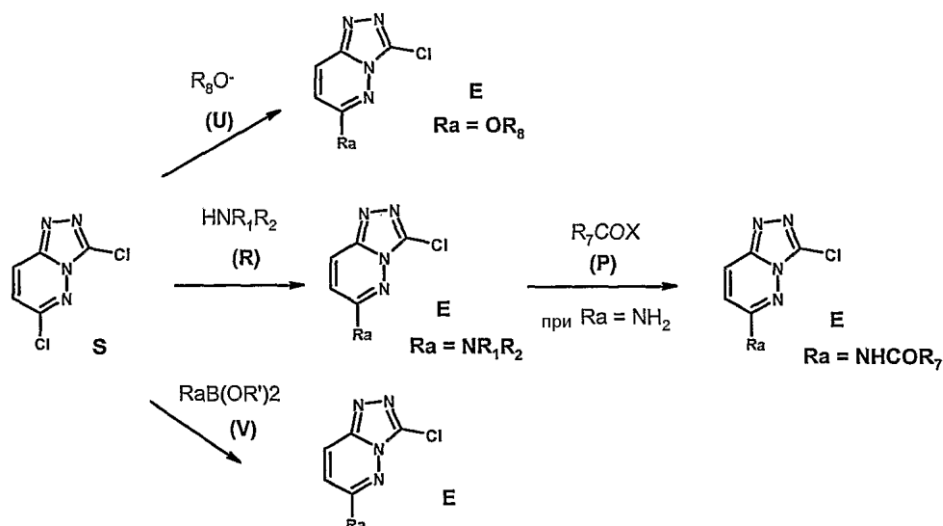
2) або реакцією поєднання виділених похідних (M1), (M2) і (M3) із сполукою формули (E) в присутності боргідриду натрію в розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, і в присутності основи, такої як триетиламін, при температурі близько 95°C.

3) або реакцією поєднання виділених похідних (M1), (M2) і (M3) із сполукою формули (E) в умовах, наприклад, описаних U. Schopfer et coll (Tetrahedron, 2001, 57, 3069) в присутності н-трибутилфосфіну, трет-бутилату калію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) і біс(2-дифенілфосфінфенілового)ефіру в розчиннику, такому як толуол, при температурі близько 110°C.

4) або реакцією поєднання сполуки формули (E) з похідними (M1), (M2) і (M3) і (N), здійснюваної *in situ* відновленням похідних (L1), (L2), (L3) і (K) в присутності DL-дитіотреїтолу і дигідрокарбонату натрію в розчиннику, такому як етанол, при температурі близько 80°C.

У відновних умовах 1) і 2) можна одержати продукти формули (2a), (2b), (2c) і (2d), в яких ---- означає простий або подвійний зв'язок, а в умовах 3) і 4) одержують продукти формули (2a), (2b), (2c) і (2d), в яких ---- означає подвійний зв'язок.

Схема 3: Інші шляхи синтезу похідних триазолпіридазину формули (E)



На схемі 3, представленій вище, замісники  $R_a$ ,  $R_1$  і  $R_2$  мають значення, вказані вище для сполук формули (I') і (I''). Замісник  $R_7$  означає алкільний або циклоалкільний радикал.

Замісник  $R_8$  означає:

- або алкільний радикал, необов'язково заміщений атомом хлору, гідроксильним радикалом або гетероциклоалкільним радикалом, який сам необов'язково заміщений,
- або циклоалкільний радикал.

Сполуки формули (E) можуть бути одержані, наприклад, відповідно до схеми 3, представленої вище, з 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину формули (S), що випускається в продаж.

Більш конкретно, сполуки формули (E), в якій  $R_a$  означає радикал  $OR_8$ , можуть бути одержані обробкою 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину формули (S) за допомогою алкоголяту формули (U) при температурі близько 80°C і в розчиннику, такому як N, N-диметилформамід.

Більш конкретно, сполуки формули (E), в якій  $R_a$  означає радикал  $NR_1R_2$ , можуть бути одержані обробкою 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину формули (S) за допомогою аміну формули (R) при температурі близько 20°C в розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, або у випадку, коли  $NR_1R_2$  є  $NH_2$ , за допомогою водного розчину гідроксиду амонію в розчиннику, такому як діоксан, в герметичній колбі при температурі в інтервалі 70-90°C.

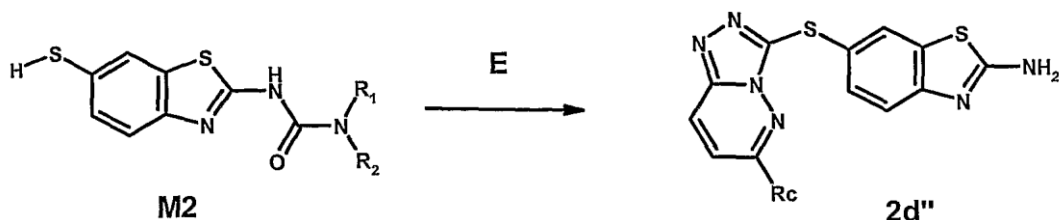
Більш конкретно, сполуки формули (E), в якій  $R_a$  означає радикал  $NHCOR_7$ , можуть бути одержані шляхом взаємодії сполуки загальної формули (E), де  $R_a = NH_2$ , із сполукою формули (P), як описано для сполук загальної формули (L3), (1e') і (1e'').

Більш конкретно, сполуки формули (E), в якій  $R_a$  означає арильний або гетероарильний радикал, можуть бути одержані, наприклад:

- з боронових кислот формули (V) ( $R'=H$ ) в присутності октагідратного гідроксиду барію і (1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен)дихлорпаладію(II) в розчиннику, такому як, наприклад, N, N-диметилформамід, при температурі близько 80°C.

5 - або, як варіант, з складного ефіру боронової кислоти формули (V) в присутності дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію в розчиннику, такому як, наприклад, 1,2-диметоксіетан, в присутності основи, такої як 1н розчин лугу натрію, при температурі близько 80°C.

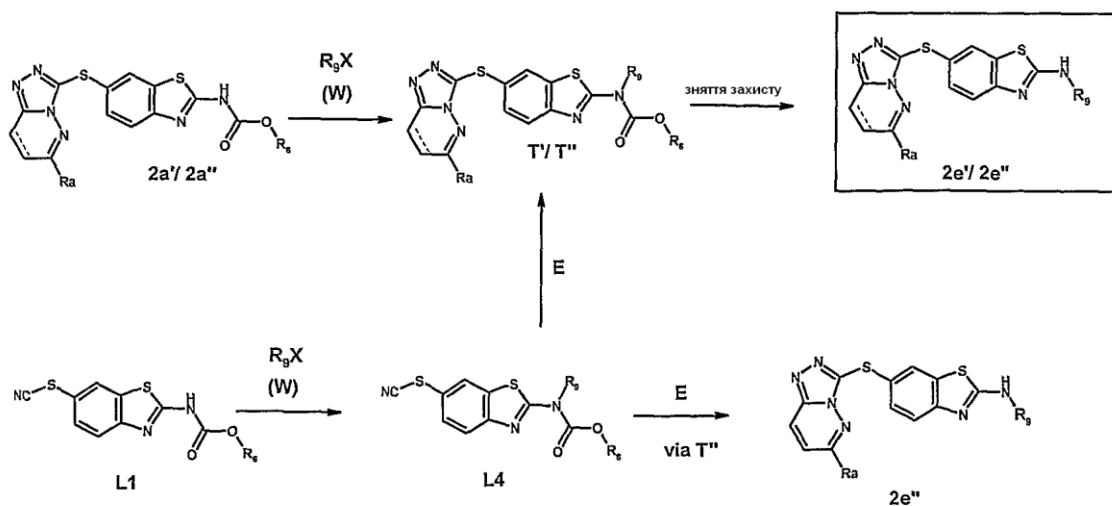
Схема 4: Інший шлях синтезу 2-амінобензотіазолов формули (2d'')



10 Відповідно до схеми 4, представленої вище, 2-амінобензотіазоли загальної формули (2d'') можуть бути також одержані із сполук формули (M2) і сполуки формули (E) в присутності карбонату калію в розчиннику, такому як диметилсульфоксид. Реакцію здійснюють, наприклад, при мікрохвильовому опроміненні протягом приблизно 10 хв. при температурі близько 190°C. В одержаній сполуці формули (2d'') замісник R<sub>c</sub> означає атом водню або гетероарильний радикал, не пов'язаний з атомом азоту, або фенільний радикал, причому ці радикали необов'язково

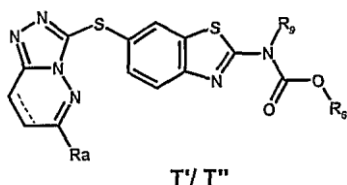
15 заміщені як вказано вище для замісника R<sub>a</sub>.

Схема 5: Синтез похідних бензотіазолів формули (2e') і (2e'')



Згідно зі схемою 5, представленою вище, бензотіазоли загальної формули (2e') і (2e'') можуть бути також одержані із сполук, відповідно, формули (2a') і (2a'').

20 На схемі 5, представлений вище, замісник OR<sub>6</sub> означає, переважно, О-трет-бутил. Замісник R<sub>9</sub> означає радикал алкільний або циклоалкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом алкокси, гетероциклоалкільним або NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> (R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> мають значення, описані вище).

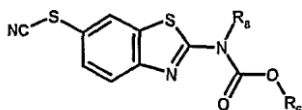


25 Карбамати загальної формули (T') і (T'') можуть бути одержані шляхом взаємодії карбаматів, відповідно, загальної формули (2a') і (2a''), де, переважно, R<sub>6</sub>=трет-бутил, наприклад, з алкілгалогенідами формули (W) в розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, в присутності гідриду натрію при температурі 20-90°C.

Бензотіазоли загальної формули (2e') і (2e'') можуть бути також одержані із сполук формули (L1), де, переважно, R6=трет-бутил, з використанням сполук формули (T') і (T'').

Більш конкретно, сполуки загальної формули (2e') і (2e'') можуть бути одержані обробкою, відповідно, виділених сполук (T') і (T''), наприклад, за допомогою трифтороцтової кислоти в розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі близько 20°C.

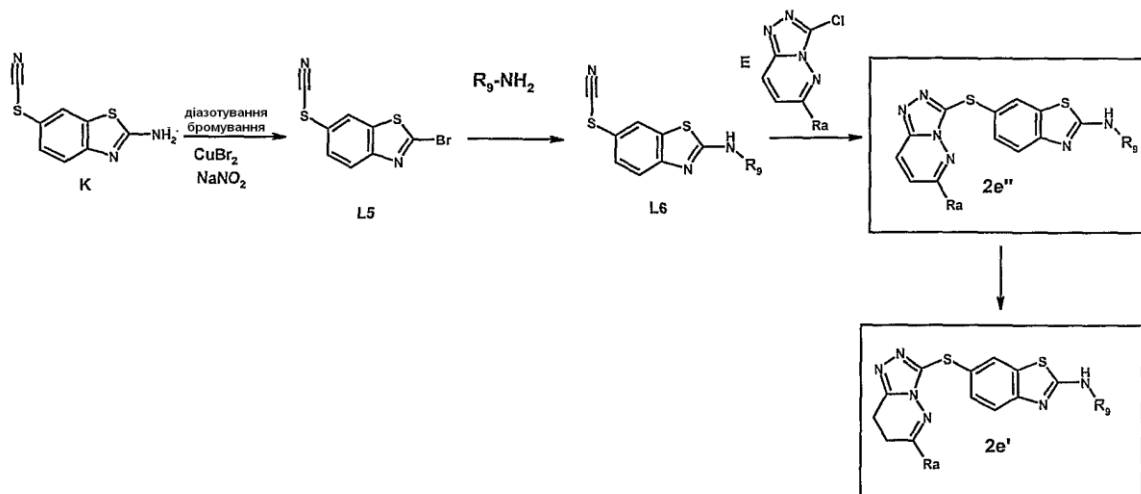
Як варіант, сполуки загальної формули (2e'') можуть бути одержані відразу внаслідок реакції сполук формули (L4) і (E) з використанням сполуки (T''), що утворюється *in situ*, наприклад, в присутності DL-дитіотреїтолу і дигідрокарбонату натрію, в розчиннику, такому як етанол, при температурі близько 80°C з подальшою необов'язковою обробкою *in situ* трифтороцтовою кислотою при температурі 20°C, якщо необхідно.



L4

Карбамати загальної формули (L4) можуть бути одержані шляхом взаємодії карбаматів загальної формули (L1), наприклад, з алкілгалогенідами формули (W) в розчиннику, такому як N, N-диметилформамід, в присутності гідриду натрію при температурі в інтервалі 20°-90°C.

Схема 5біс: Синтез похідних бензотіазолів формули (2e') і (2e'')



Як варіант, відповідно до схеми 5біс, представленої вище, бензотіазоли загальної формули (2e'') можуть бути одержані із сполук формул (L6) і (E), наприклад, в присутності DL-дитіотреїтолу і дигідрокарбонату натрію, в розчиннику, такому як етанол, при температурі близько 80°C.

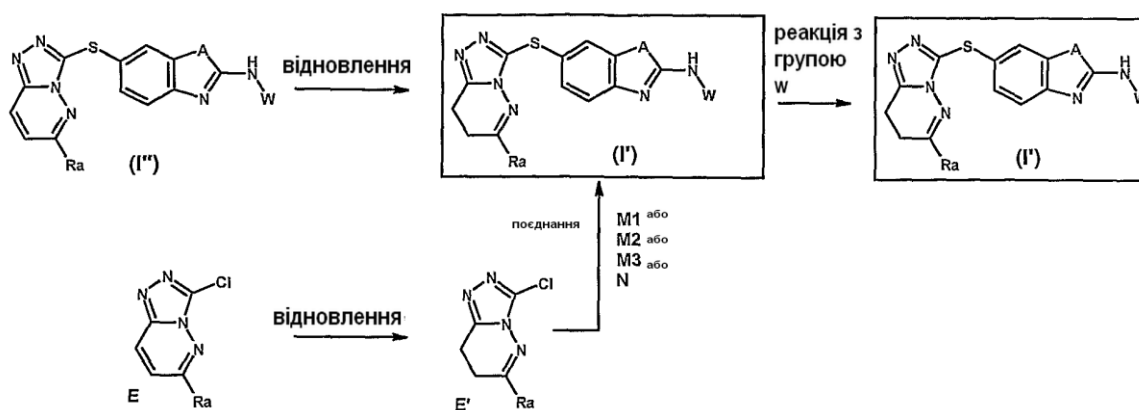
Бензотіазоли загальної формули (2e') можуть бути одержані із сполук формули (2e'') згідно з способами, описаними нижче для одержання сполук (I'), виходячи із сполук (I'').

Сполуки формули (L6) можуть бути одержані з 2-бромбензотіазольного похідного (L5) шляхом обробки похідним NH2R9, наприклад, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі близько 20°C.

Замісник R9 означає алкільний або циклоалкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом алкокси, гетероциклоалкільним або NR3R4 (R3 і R4 мають описані вище значення).

Сполуки формули (L5) можуть бути одержані з 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанату (K) (що випускається в продаж), наприклад, обробкою алкілнітрином і бромідом міді(І) в розчиннику, такому як ацетонітрил, при температурі близько 0-20°C, відповідно до способу, описаного Jagabandhu Das et al. J. Med. Chem. 2006, 49, 6819-6832.

Схема 6: Інші синтези відновлених похідних формули (I')



Відповідно до схеми 6, представленої вище, бензотіазоли загальної формули (I') можуть бути одержані також із сполук формули (I'') шляхом відновлення, наприклад, боргідридом натрію в розчиннику, такому як етанол, при температурі близько 80°C, або цинком(0) в присутності оцтової кислоти при температурі близько 20°C.

Як варіант сполуки (I') можуть бути одержані також із сполук формули (E') шляхом поєднання із сполуками типу M1, M2, M3 або N, одержаними як проміжні сполуки відновленням сполук L1, L2, L3 або K *in situ*, як описано вище на схемі 2. Сполуки типу M1, M2 або M3 можуть бути також виділені і використані для реакції поєднання з (E'). Сполуки (E') можуть бути одержані із сполук формули (E) шляхом відновлення, наприклад, відновленням з використанням цинку(0) в присутності оцтової кислоти при температурі близько 20°C.

Як варіант сполуки (I') можуть бути одержані також з інших сполук формули (I') шляхом перетворення групи W в групу W' таким же чином, як описано вище для W і згідно з типом реакцій, описаним на схемі 2: перетворення  $2d'/2d''$  в  $2a'/2a''$  і в  $2c'/2c''$ , перетворення  $2a'/2a''$  в  $2d'/2d''$  і в  $2b'/2b''$ .

Схема 7: Синтез N-оксидних похідних бензотіазолів формул (2f') і (2f'')



Згідно зі схемою 7, представленої вище, бензотіазоли загальної формули (2f') і (2f'') можуть бути одержані, відповідно, із сполук формули (2a') і (2a''), в яких замісник W містить функціональну групу основного характеру типу NR3R4 (R3 і R4 мають визначені вище значення, причому R3 і R4 відрізняються від H), шляхом окислення, наприклад, періодатом натрію, в присутності оцтової кислоти при температурі близько 20°C.

У сполуках загальної формули (I), описаних вище, можна окислити сірку S до сульфоксиду SO або сульфону SO<sub>2</sub> згідно зі способами, відомими фахівцеві, одночасно захищаючи, за необхідності, можливі реакційноспроможні групи за допомогою відповідних захисних груп.

Серед початкових продуктів формули A, B, J, K, O, P, Q, R, S, U, V, W деякі продукти відомі і можуть бути придбані або на ринку, або одержані відомими фахівцями способами, наприклад, з продуктів, що є в продажу.

Фахівцєві повинне бути вїдомо, що для здїйснення способів згїдно з винаходом, описаних вище, потрібно, за необхїдностї, вводити захиснї групи для амінної, карбоксильної і спиртової функціональної групи, щоб уникнути побїчних реакцїй.

Нижче представлений необмежувальний перелік прикладів захисту функціональних реакційноспроможних груп:

- гідроксильні групи можуть бути захищені, наприклад, алкільними радикалами, такими як трет-бутильний, триметилсилільний, трет-бутилдиметилсилільний, метоксиметильний, тетрагідропіранільний, бензильний або ацетильний,

- аміногрупи можуть бути захищені, наприклад, радикалами ацетильним, тритильним, бензильним, трет-бутоксикарбонільним, БОС, бензилоксикарбонільним, фталімідо або іншими радикалами, відомими в хімії пептидів.

Кислотні функції можуть бути захищені, наприклад, в формі складного ефіру, що утворюється з легко відщеплюваними складними ефірами, такими як бензилові або трет-бутилові складні ефіри або складні ефіри, відомі в хімії пептидів.

Перелік різних захисних груп, що використовуються можна знайти у відомих фахівцеві підручниках і, наприклад, в патенті BF 2 499 995.

Потрібно зазначити, що, при бажанні або необхідності, проміжні продукти або продукти формули (I), одержані вказаними вище способами, можна піддати, для одержання інших проміжних сполук або інших продуктів формули (I), одній або декільком реакціям перетворення, відомим фахівцеві, таким як, наприклад:

a) реакції етерифікації кислотної групи,  
b) реакції омилення складноефірної групи в кислотну групу,  
c) реакції відновлення вільної або етерифікованої карбоксигрупи до спиртової групи,  
d) реакції перетворення алкоксигрупи в гідроксильну групу або ж гідроксильної групи в алкоксигрупу,

e) реакції видалення захисних груп, які можуть нести захищені функціональні групи,  
f) реакції солеутворення за допомогою мінеральної або органічної кислоти або основи з одержанням відповідної солі,

g) реакції розділення рацемічних форм з одержанням розділених продуктів, причому одержані таким чином вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних формах, рацемічній, енантіомерній і діастереоізомерній.

Реакції a)-g) можуть бути здійснені у відомих умовах, що використовуються фахівцем, таких як, наприклад, умови, вказані нижче.

a) Продукти, описані вище, при бажанні піддають реакціям етерифікації по можливих карбоксильних групах, які можна здійснити відповідно до відомих способів, що використовуються фахівцем.

b) Можливі перетворення складноефірних груп в кислотні групи описаних вище продуктів можуть бути, при бажанні, здійснені у відомих умовах, що використовуються фахівцем, зокрема, шляхом кислотного або лужного гідролізу, наприклад, гідроксидом натрію або калію, в спиртовому середовищі, такому як, наприклад, в середовищі метанолу, або ж хлористоводневою або сірчаною кислотою.

Реакція омилення може бути здійснена відповідно до відомих методів, що використовуються фахівцем, таких як, наприклад, в розчиннику, такому як метанол або етанол, діоксан або диметоксіетан, в присутності гідроксиду натрію або калію.

c) Можливі карбоксильні групи, вільні або етерифіковані, продуктів, описаних вище, можуть бути, при бажанні, відновлені до спиртових груп відомими фахівцеві способами: можливі етерифіковані карбоксигрупи, при бажанні, можуть бути відновлені до спиртової групи відомими фахівцеві способами, зокрема, літійалюмінієвим гібридом в розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан або етиловий ефір.

Можливі вільні карбоксигрупи продуктів, описаних вище, при бажанні, можуть бути відновлені до спиртової групи, зокрема, за допомогою гідриду бору.

d) Можливі алкоксигрупи, такі як, наприклад, метоксигрупи продуктів, описаних вище, при бажанні, можуть бути перетворені в гідроксильні групи у відомих умовах, що використовуються фахівцем, наприклад, за допомогою триброміду бору, в розчиннику, такому як, наприклад, метиленхлорид, з допомогою гідроброміду або гідрохлориду піридину, або ж за допомогою бромистоводневої або хлористоводневої кислоти у воді або трифтороцтової кислоти при температурі кипіння із зворотним холодильником.

e) Видалення захисних груп, таких як, наприклад, групи, вказані вище, може бути здійснене у відомих умовах, що використовуються фахівцем, зокрема, шляхом кислотного гідролізу, здійснюваного кислотою, такою як хлористоводнева, бензолсульфонова або паратолуолсульфонова, мурашина або трифтороцтова кислота, або ж шляхом каталітичного гідрування.

Видалення фталімідної групи може бути здійснене з допомогою гідразину.

f) Продукти, описані вище, при бажанні, можуть бути піддані реакції солеутворення, наприклад, за допомогою мінеральної або органічної кислоти, або мінеральної або органічної основи відповідно до відомих способів, що використовуються фахівцем: така реакція солеутворення може бути здійснена, наприклад, в присутності хлористоводневої кислоти, наприклад, або ж винної, лимонної або метансульфонової кислоти, в спирті, такому як, наприклад, етанол або метанол.

g) Можливі оптично активні форми продуктів, описаних вище, можуть бути одержані розділенням рацемічної суміші відповідно до методів, що використовуються, відомих фахівцеві.



Продукти формули (I), описані вище, а також їх адитивні солі з кислотами мають цікаві фармакологічні властивості, а саме, зумовлені їх кіназ-інгібуючими властивостями, викладеними вище.

Продукти згідно з винаходом корисні, зокрема, для терапії пухлин.

5 Продукти згідно з винаходом можуть також збільшувати терапевтичні ефекти протиракових агентів, що широко використовуються.

Властивості цих продуктів виправдовують їх застосування в терапії, тому, більш конкретно, винахід стосується продуктів формули (I), описаних вище, як лікарських засобів, причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереомерних формах, а також адитивних солей продуктів формули (I) з фармацевтично прийнятними мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

Ще більш конкретно, винахід стосується лікарських засобів, що представляють продукти, які мають наступні формули:

15 Метил-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл} сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат,  
 6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-амін,  
 Метил-6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл} сульфаніл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат,  
 20 1-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетил)карбамід,  
 6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1H-бензімідазол-2-амін,  
 1-(2-морфолін-4-ілетил)-3-{{6-{{1,2,4}триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамід,  
 25 1-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетил)карбамід,  
 1-{{2-{{(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл}етил}-3-{{6-(4-фторфеніл) [1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамід,  
 2-морфолін-4-ілетил-6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат,  
 30 1-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]карбамід,  
 N-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-4-морфолін-4-ілбутанамід,  
 35 1-{{2-(діетиламіно)етил}-3-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b] піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамід,  
 1-{{6-{{6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід,  
 N-{{6-{{(2-метоксіетил)аміно}[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл} сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}ацетамід,  
 40 6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-N-{{2-(морфолін-4-іл)етил}-1,3-бензотіазол-2-амін,  
 Феніл-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл} сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат,  
 45 1-{{6-{{6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід,  
 1-{{6-{{6-етокси-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл} сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід,  
 N-{{6-{{(2-метоксіетил)аміно}[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл} сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід,  
 50 1-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-оксидоморфолін-4-іл)етил]карбамід,  
 6-{{6-{{1-метил-1H-піразол-4-іл}[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл} сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-амін,  
 55 1-(6-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл} сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід,  
 Оксетан-2-ілметил-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат,  
 N-{{6-{{6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід,  
 60

N-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетамід,

1-(6-([6-(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл]-3-[2-(піролідин-1-іл)етил]карбамід,

5 6-([6-(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-амін,

6-([6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-амін,

1-циклопропіл-3-(6-([6-(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід,

10 N-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксамід,

N-(6-([6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксамід,

1-(6-([6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід,

15 а також адитивних солей продуктів формули (I) з фармацевтично прийнятними мінеральними або органічними кислотами або мінеральними або органічними основами.

Винахід стосується також фармацевтичних композицій, що містять як активний початок щонайменше один з продуктів формули (I), описаних вище, або одну фармацевтично прийнятну сіль цього продукту або одні проліки цього продукту і, за необхідності, фармацевтично прийнятний носій.

Винахід стосується також фармацевтичних композицій, що містять як активний початок щонайменше один з лікарських засобів, описаних вище.

Згадані фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть, при необхідності, містити також активні початки інших антимітотичних лікарських засобів, зокрема, засобу на основі таксолу, цис-платини, ДНК-інтеркалюючі агенти і інші.

Ці фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можуть вводитися букальним шляхом, парентеральним шляхом або локально шляхом топічного нанесення на шкіру або слизові, або шляхом внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій.

Ці композиції можуть бути рідкими або твердими і знаходитися у всіх фармацевтичних формах, що широко використовуються в медицині людини, як, наприклад, таблетки, прості або дражовані, пілулі, коржикі, желатинові капсули, краплі, гранули, препарати для ін'єкцій, мазі, креми і гелі; композиції одержують відповідно до відомих способів. Активний початок може бути введений в них разом з допоміжними добавками, що використовуються звичайно в фармацевтичних композиціях, такими як тальк, гуміарабік, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, олія какао, водні або неводні носії, жирові речовини тваринного або рослинного походження, парафінові похідні, гліколі, різні змочувальні агенти, диспергатори або емульгатори, консерванти.

Дозування, що використовується, варіюють в залежності від продукту, що використовується, від хворого, що лікується і його захворювання, вони можуть становити, наприклад, 0,05-5 г на день для дорослого, переважно, 0,1-2 г на день.

Даний винахід стосується також застосування продуктів формули (I), описаних вище, або фармацевтично прийнятних солей цих продуктів для одержання лікарського засобу, призначеного для інгібування активності протеїнкінази.

Даний винахід стосується також застосування продуктів формули (I), описаних вище, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження захворювання, що характеризується дерегуляцією активності протеїнкінази.

Такий лікарський засіб може бути призначений, зокрема, для лікування або попередження захворювання у ссавців.

Даний винахід стосується також застосування, описаного вище, при якому протеїнкіназа є протеїнтирозинкіназою.

Даний винахід стосується також застосування, описаного вище, при якому протеїнтирозинкіназа є MET або її мутантними формами.

Даний винахід стосується також застосування, описаного вище, при якому протеїнкіназа знаходиться в клітинній культурі.

Даний винахід стосується також застосування, описаного вище, при якому протеїнкіназа знаходиться в організмі ссавця.

Даний винахід стосується, зокрема, застосування продукту формули (I), описаного вище, для одержання лікарського засобу, призначеного для попередження або лікування захворювань, пов'язаних з неконтрольованою проліферацією.

Даний винахід стосується, зокрема, застосування продукту формули (I), описаного вище, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження захворювання, вибраного з наступної групи: порушення проліферації кровоносних судин, порушення фібротичних процесів, порушень проліферації «мезангіальних» клітин, метаболічних розладів, алергій, астми, тромбозів, хвороб нервової системи, ретинопатія, псоріаз, ревматоїдний артрит, діабет, м'язова дегенерація і різні типи раку.

Ще більш конкретно, даний винахід стосується застосування продукту формули (I), описаного вище, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження онкологічних захворювань, зокрема, призначеного для лікування різних типів раку.

Серед ракових захворювань привертає увагу лікування солідних пухлин і пухлин м'яких тканин, лікування злоякісних пухлин, резистентних до цитотоксичних агентів.

Продукти згідно з винаходом можуть бути використані, зокрема, для лікування первинних пухлин і/або метастаз, зокрема, при раку шлунка, печінки, сечових шляхів, яєчників, ободової кишки, передміхурової залози, легенів (NSCLC і SCLC), гліобластом, при раках щитовидної залози, сечового міхура, молочної залози, при меланомі, гематопоетичних лімфоїдних або мієлоїдних пухлин, саркомах, при раках мозку, гортані, лімфатичної системи, раку кісток і підшлункової залози.

Даний винахід стосується також застосування продуктів формули (I), описаних вище, для одержання лікарських засобів, призначених для хіміотерапії раків.

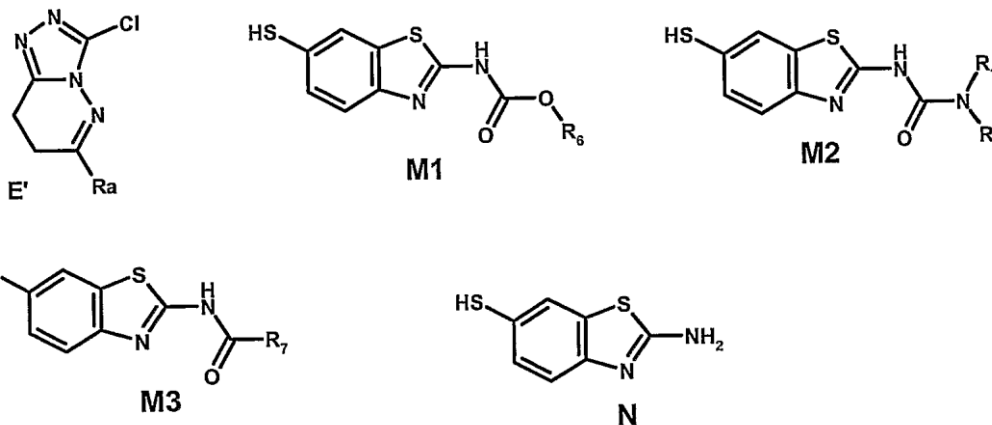
Вказані лікарські засоби, призначені для хіміотерапевтичного лікування раків, можуть бути використані індивідуально або в комплексній терапії.

Продукти згідно з винаходом можуть вводитися, зокрема, індивідуально або можуть бути застосовані в комплексі з хіміотерапевтичним або радіотерапевтичним лікуванням або в комплексі з іншими терапевтичними засобами.

Такими терапевтичними засобами можуть бути протипухлинні агенти, що широко використовуються.

Як інгібіторів кіназ можна назвати бутиролактони, флавопіридол і 2(2-гідроксіетиламіно)-6-бензиламіно-9-метилпурин, що називається оломуцином.

Даний винахід стосується також нових проміжних продуктів, якими є проміжні продукти синтезу, відповідні формулам E', M1, M2, M3 і N, описаним вище, і представлених нижче:



в яких R6 означає радикал алкіл, необов'язково заміщений групою NR3R4 (радикал  $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ ), алкокси, гідрокси, гетероциклоалкіл, феніл,  $-(CH_2)_n$ -феніл, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 4, причому OR6 має значення, відповідні радикалу R, описаному вище; R7 означає радикал циклоалкіл або алкіл, необов'язково заміщений радикалом NR3R4, алкокси, гідрокси або радикалом феніл, гетероарил або гетероциклоалкіл, якими самі необов'язково заміщені як вказано вище; і Ra, R1, R2, R3 і R4 мають вказані вище значення, як нові промислові продукти.

Наступні приклади, що стосуються продуктів формули (I), ілюструють винахід, не обмежуючи його об'єму.

Експериментальна частина

Номенклатура сполук згідно з даним винаходом встановлювалася за допомогою програмного забезпечення ACDLABS, версія 10.0.

Мікрохвильова піч, що використовується: Biotage, Initiator EXP-EU, максимальна потужність 300 W, частота 2450 МГц

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  при 400 МГц і  $^1\text{H}$  при 300 МГц реєструвалися на спектрометрі BRUKER AVANCE DRX-400 або BRUKER AVANCE DRX-300 з хімічними зсувами ( $\delta$  в м.ч.) в розчиннику диметилсульфоксид- $d_6$  (DMCO- $d_6$ ), референсний препарат, 2,5 м.ч. при температурі 303K.

Мас-спектри були одержані за допомогою аналізів:

- 5 LC-MS-DAD-ELSD (MS=Waters ZQ)  
 LC-MS-DAD-ELSD (MS=Platform II Waters Micromass)  
 UPLC-MS-DAD-ELSD (MS=Quattro Premier XE Waters)  
 DAD проводиться при довжині хвилі  $\lambda = 210\text{--}400$  нм  
 ELSD: Sedere SEDEX 85; температура розпилення =  $35^\circ\text{C}$ ; тиск розпилення = 3,7 бар

10 Приклад 1:

Метил-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат

а) Метил-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний таким чином:

- 15 До суспензії 242 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]піридазину і 100 мг метил-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату в  $3\text{ см}^3$  N, N-диметилформаміду при  $20^\circ\text{C}$  додають  $0,14\text{ см}^3$  триетиламіну і 31 мг боргідриду натрію. Частково розчинену суспензію фіолетово-коричневого кольору перемішують при  $95^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Розчин охолоджують до  $20^\circ\text{C}$ , потім обробляють сумішшю 50/50 води і етилацетату. Одержану суспензію центрифугують і одержують 155 мг нерозчиненого продукту біло-кремого кольору, який містить цільовий продукт з 70% метил-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату. Після екстракції маточних розчинів етилацетатом з подальшим сушінням органічних фаз над сульфатом магнію, фільтрацією і упарюванням досуха в ротаційному випарнику утворюється напівкрystalізоване масло, яке потім фільтрують. Одержують 48 мг білого порошку, що містить  $>80\%$  метил-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату.

- 25 155 мг продукту, того, що містить 70% метил-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, знов вводять в реакцію з 50 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]піридазину в N,N-диметилформаміді, що містить  $0,07\text{ см}^3$  триетиламіну і 15 мг боргідриду натрію. Частково розчинену суспензію фіолетово-коричневого кольору перемішують при  $95^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Розчин охолоджують до  $20^\circ\text{C}$ , потім обробляють сумішшю 50/50 води і етилацетату. Одержану суспензію фільтрують і одержують 112 мг нерозчиненого продукту біло-кремового кольору, що містить метил-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату.

- 30 Об'єднують партії масою 48 мг і 112 мг і очищають шляхом хроматографії на колонці Biotage Si 12M+, елюючи з градієнтом 95/5, потім 90/10 дихлорметану і розчину 38/17/2 дихлорметан/метанол/водний розчин гідроксиду амонію.

Одержують 56 мг метил-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Температура плавлення  $> 270^\circ\text{C}$  (по Кофлеру).

- 40 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\delta$  м.ч.) (DMCO- $d_6$ ): 3,78 (с, 3H); 7,40 (т,  $J=9,0$  Гц, 2H); 7,54 (дд,  $J=2,0$  і  $8,0$  Гц, 1H); 7,65 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H); 8,03 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H); 8,10 (дд,  $J=5,0$  і  $9,0$  Гц, 2H); 8,21 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H); 8,51 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H); 12,15 (уш.м, 1H).

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 451(-)=(M-H)(-); 453(+)=(M+H)(+)

б) Метил-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний таким чином:

- 45 До суспензії білого кольору, що містить 280 мг метил(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату в  $11\text{ см}^3$  етанолу, при  $20^\circ\text{C}$  додають розчин 5 мг дигідрофосфату калію в  $1,1\text{ см}^3$  води, потім вводять 480 мг DL-дитіотреїтолу. Суспензію білого кольору перемішують 18 годин при температурі кипіння із зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджують до  $20^\circ\text{C}$ , потім додають  $10\text{ см}^3$  води і перемішують протягом 15 хвилин. Осад, що випав, центрифугують, потім промивають великою кількістю води. Одержують 231 мг метил-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді порошку кремового кольору, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 239(-)=(M-H)(-); 241(+)=(M+H)(+)

с) Метил(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний таким чином:

- 55 До розчину зеленого кольору 1 г 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілтіоціанату (що випускається в продаж) в  $12\text{ см}^3$  піридину при  $0^\circ\text{C}$ , вводять за допомогою шприца  $0,467\text{ см}^3$  метилхлоркарбонату, підтримуючи температуру на рівні  $0^\circ\text{C}$ . Суспензію перемішують 2 години при  $20^\circ\text{C}$ , а потім додають  $6\text{ см}^3$  суміші 50/50 води і етилацетату. Одержаний білий порошок відфільтровують на фритованому склі, потім промивають послідовно водою і етилацетатом.

Одержують 816 мг метил(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді білого порошку, що має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 264(-)=(M-H)(-); 266(+)=(M+H)(+)

5 d) 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-b]піридазин може бути одержаний таким чином:

У колбу для мікрохвильового опромінення, забезпеченою магнітною мішалкою, вводять при 20°C 700 мг 6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-b]піридазин-3-олу і 3,5 см<sup>3</sup> оксихлориду фосфору. Реакційну суміш нагрівають в мікрохвильовій печі протягом 1 години при 150°C, потім додають 100 см<sup>3</sup> насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, потім додатково вводять 10 гідрокарбонат натрію для нейтралізації середовища. Одержану суміш екстрагують 3×100 см<sup>3</sup> етилацетату. Органічні фази об'єднують, потім сушать над сульфатом магнію і упарюють досуха з одержанням 696 мг твердої речовини оранжевого кольору, яку хроматографують на картриджі Analogix, наповнювач 40 г діоксиду кремнію, розмір частинок 50 мкм (елюювання чистим дихлорметаном, потім сумішшю 80/20 дихлорметан/етилацетат). Одержують 597 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-b]піридазину у вигляді твердого продукту бежевого кольору, який має наступні характеристики:

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, δ м.ч.) (DMCO-d<sub>6</sub>): 7,47 (т, J=9,0 Гц, 2H); 8,07 (д, J=9,5 Гц, 1H); 8,21 (дд, J=5,0 і 9,0 Гц, 2H); 8,51 (д, J=9,5 Гц, 1H).

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 249(+)/...=(M+H)(+)/...; (1 Cl присутній)

20 e) 6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-b]піридазин-3-ол може бути одержаний таким чином:

До суміші 4,3 г 3-хлор-6-(4-фторфеніл)піридазину в 70 см<sup>3</sup> бутанолу при 20°C додають 4,6 г гідрохлориду гідразинкарбоксаміду і 5,7 см<sup>3</sup> триетиламіну. Одержану суміш нагрівають при 140°C протягом 65 годин, потім охолоджують до 20°C і додають 300 см<sup>3</sup> дихлорметану. Реакційну суміш потім промивають 150 см<sup>3</sup> демінералізованої води. Органічні фази об'єднують, потім сушать над сульфатом магнію і упарюють досуха з одержанням 4,93 г твердої речовини оранжевого кольору. Цю тверду речовину обробляють діетилоксидом, центрифугують і одержують 2,5 г 6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-b]піридазин-3-олу у вигляді твердого продукту жовтого кольору, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 231(+)/...=(M+H)(+)/...; (1 Cl присутній)

30 f) 3-хлор-6-(4-фторфеніл)піридазин може бути одержаний таким чином:

До розчину 300 мг 3,6-дихлорпіразину, що випускається в продаж, в 12 см<sup>3</sup> діоксану додають 140 мг 4-фторбензолборонової кислоти і 231 мг гідрокарбонату натрію в 7 см<sup>3</sup> демінералізованої води. Середовище дегазують шляхом барботування аргону протягом 5 хвилин, потім додають 115 мг тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0). Одержану суміш нагрівають при 115°C протягом 1 години 30 хвилин, потім охолоджують до 20°C і потім додають 20 см<sup>3</sup> демінералізованої води. Утворений осад центрифугують і промивають демінералізованою водою. Після сушіння одержують 213 мг твердої речовини рожевого кольору. Екстрагують водні фази 40 см<sup>3</sup> дихлорметану, потім сушать над сульфатом магнію, упарюють досуха органічну фазу і одержують 213 мг бежевого порошку.

40 Дві партії твердої речовини об'єднують і хроматографують на картриджі Analogix, 12 г діоксиду кремнію, 50 мкм - (елюент: дихлорметан). Так одержують 285 мг цільового продукту, які знов хроматографують в тих же умовах з одержанням 175 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)піридазину у вигляді твердого білого продукту, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 209(+)/...=(M+H)(+)/...; (1 Cl присутній).

45 Приклад 2:

1,1-диметилетил-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат

а) 1,1-диметилетил-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний як в прикладі 1а, але виходячи з 56 мг 1,1-диметилетил-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату і 50 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-b]піридазину. Хроматографують на колонці Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å; 32-63 мкм), елюючи сумішшю дихлорметан/розчин В 95/5 (розчин В = дихлорметан/метанол/гідроксид амонію 38/17/2). Одержують 27 мг 1,1-диметилетил-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді жовтого порошку, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 495(+)=(M+H)(+)

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMCO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,50 (с, 9H); 7,40 (т, J=9,0 Гц, 2H); 7,54 (дд, J=2,0 і 8,3 Гц, 1H); 7,65 (д, J=8,3 Гц, 1H); 8,02 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,10 (дд, J=5,6 і 9,0 Гц, 2H); 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,51 (д, J=9,8 Гц, 1H); 11,82 (уш.с, 1H).

b) 1,1-диметилетил-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний як в прикладі 1b, але виходячи з 615 мг 1,1-диметилетил-(6-тіоціанатбензотіазол-2-іл)карбамату, 10 мг дигідрофосфату калію і 926 мг DL-дитіотреїтолу. Так одержують 659 мг 1,1-диметилетил-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 281(-)=(M-H)(-); 227(+)=(M+H)(-) трет-бутил

c) 1,1-диметилетил-(6-тіоціанатбензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний таким чином:

До суміші 1 г 6-тіоціанатбензотіазол-2-іламіну, що випускається в продаж, і 2 см<sup>3</sup> триетиламіну в 20 см<sup>3</sup> дихлорметану при 0°C в атмосфері аргону додають 2,1 г ди-трет-бутилдикарбонату і перемішують одержану суміш 1 годину при 0°C. Додають 147 мг N, N-диметилпіридин-4-аміну і одержану суміш поступово доводять до 20°C протягом 2 годин при перемішуванні. Зелений прозорий розчин виливають у воду і екстрагують етилацетатом. Одержують 1,765 г порошкоподібної речовини жовтого кольору, яку очищають шляхом хроматографії на колонці Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63 мкм), елюючи градієнтом циклогексан/етилацетат 95/5, 90/10, 85/15, 80/20, 70/30, 60/40. Одержують 1,058 г 1,1-диметилетил(6-тіоціанатбензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді порошку жовтого кольору, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 308(+)=(M+H)(+)

Приклад 3:

6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-амін  
6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-амін

може бути одержаний таким чином:

До суміші 127 мг 1,1-диметилетил-6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату в 5 см<sup>3</sup> дихлорметану, яку перемішують при 20°C, додають 470,1 см<sup>3</sup> трифтороцтової кислоти (з 10% анізолу) протягом 7 годин до зникнення початкового продукту. Упарюють реакційну суміш при зниженому тиску з одержанням 186,5 мг жовтої порошкоподібної речовини, яку очищають шляхом хроматографії на колонці Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63 мкм), елюючи градієнтом дихлорметану, потім дихлорметан/метанол: 99,5/0,5, 99/1, 98,5/1,5, 98/2, 97,5/2,5, 97/3. Одержують 36,6 мг 6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді білуватого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення >260°C (по Кофлеру)

Спектр ЯМР 66292V 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 7,31 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,35-7,48 (м, 3H); 7,66 (с, 2H); 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,01 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,12 (дд, J=8,8 і 5,4 Гц, 2H); 8,49 (д, J=9,8 Гц, 1H)

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 393(-)=(M-H)(-); 395(+)=(M+H)(+)

Приклад 4:

Метил-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл] сульфанил}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат

а) Метил-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл] сульфанил}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат може бути одержаний таким чином:

До суміші 110 мг 4-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}бензол-1,2-діаміну в 4 см<sup>3</sup> метанолу додають 0,02 см<sup>3</sup> крижаної оцтової кислоти і 65 мг диметил-[(Z)-(метилтіо)метиліден]біскарбамату. Нагрівають одержану суміш при температурі близько 80°C протягом 2 годин 30 хвилин, потім залишають при перемішуванні протягом двох діб при 20°C. Потім реакційну суміш доводять до лужного значення pH за допомогою 28%-го водного розчину гідроксиду амонію. Осад, що випав, відфільтровують, потім промивають водою і етилацетатом і сушать під вакуумом. Одержують 53 мг метил-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамату у вигляді твердої речовини бежевого кольору, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 434(-)=(M-H)(-); 436(+)=(M+H)(+)

Спектр ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 3,74 (с, 3H); 7,33 (дд, J=8,5 і 2,0 Гц, 1H); 7,35-7,48 (м, маскований, 1H); 7,42 (т, J=9,0 Гц, 2H); 7,67 (шир.с, 1H); 8,01 (д, J=10,0 Гц, 1H); 8,11 (дд, J=9,0 і 5,5 Гц, 2H); 8,49 (д, J=10,0 Гц, 1H); 10,92-12,44 (уш.м, 2H)

б) 4-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл} бензол-1,2-діамін може бути одержаний таким чином:

До суміші 146 мг 5-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-2-нітроаніліну в 7 см<sup>3</sup> метанолу додають 0,6 см<sup>3</sup> оцтової кислоти і 145 мг заліза(0). Реакційну суміш перемішують при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 5 годин 15

хвилин, потім протягом ночі при 20°C, а потім додають 10 см<sup>3</sup> 5н водного розчинц гідроксиду натрію і 10 см<sup>3</sup> демінералізованої води. Одержану суміш екстрагують 2×30 см<sup>3</sup> етилацетату. Об'єднані органічні фази промивають 20 см<sup>3</sup> води, потім сушать над сульфатом магнію і упарюють досуха. Одержану тверду речовину бежевого кольору обробляють діетилоксидом, центрифугують, потім сушать під вакуумом. Одержують 71 мг 4-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}бензол-1,2-діаміну, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 353(+)=(M+H)(+)

с) 5-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-2-нітроанілін може бути одержаний таким чином:

До суміші 1,76 г 3-аміно-4-нітрофенілтіоціанату, що випускається в продаж, в 15 см<sup>3</sup> N, N-диметилформаміду додають 342 мг боргідриду натрію. Реакційне середовище перемішують 2 години при кімнатній температурі, потім додають 746 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]піридазину і 1,25 см<sup>3</sup> триетиламіну. Одержану суміш потім нагрівають при 95°C, потім перемішують 1 годину при 20°C. Після додання демінералізованої води одержану суміш екстрагують 3×100 см<sup>3</sup> етилацетату (додаючи невелику кількість метанолу для поліпшення розчинності). Органічні фази об'єднують, потім сушать над сульфатом магнію і упарюють досуха для одержання твердої речовини каштанового кольору, яку хроматографують на картриджі Мерка, 25 г діоксиду кремнію, 15-40 мкм (елюювання етилацетатом). Одержують 360 мг 5-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-2-нітроаніліну у вигляді твердої речовини зеленого кольору, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 383(+)=(M+H)(+)

Приклад 5:

Метил-(6-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат

а) Метил-(6-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат може бути одержаний таким чином:

До розчину 223 мг 4-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}бензол-1,2-діаміну в 9 см<sup>3</sup> метанолу і 0,038 см<sup>3</sup> крижаної оцтової кислоти додають 130 мг диметил-[(Z)-(метилтіо)метиліден]біскарбамату, що випускається в продаж. Нагрівають одержану суміш при 80°C протягом 5,5 годин. Потім знов додають 0,038 см<sup>3</sup> крижаної оцтової кислоти і 130 мг диметил-[(Z)-(метилтіо)метиліден]біскарбамату і нагрівають при 80°C протягом 8 годин. Після витримування протягом ночі при 20°C в одержану суміш вводять 28%-ий водний розчин гідроксиду амонію для доведення рН до лужного значення. Осад, що випав, відфільтровують, потім послідовно промивають водою і етилацетатом. Одержаний твердий продукт сушать у вакуумі, потім хроматографують на картриджі Мерка (25 г діоксиду кремнію, 15-40 мкм), елюючи етилацетатом. Одержують 105 мг метил-(6-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1H-бензімідазол-2-іл)карбамату у вигляді твердого продукту каштанового кольору, яке має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 438(+)=(M+H)(+)

Спектр ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ м.ч.: 3,16 (с, 4H); 3,76 (с, 3H); 7,29 (дд, J=8,3 і 2,0 Гц, 0H); 7,35 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,41 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,64 (с, 1H); 7,95 (дд, J=8,8 і 5,4 Гц, 2H); 11,33 (уш.с, 1H); 11,94 (уш.с, 1H)

б) 4-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}бензол-1,2-діамін може бути одержаний таким чином:

До розчину 240 мг 5-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-2-нітроаніліну в 13 см<sup>3</sup> оцтової кислоти додають 422 мг цинку(0) і перемішують одержану суміш 1 годину при 20°C. Потім підливають в реакційну суміш 30 см<sup>3</sup> води і створюють лужне середовище доданням 16 см<sup>3</sup> 28%-го водного розчину гідроксиду амонію. Екстрагують одержану суміш етилацетатом. Органічний шар, що утворився, послідовно промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють досуха. Залишок затирають ефіром, фільтрують, потім сушать у вакуумі при 20°C. Одержують 479 мг 4-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}бензол-1,2-діаміну, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 355(+)=(M+H)(+)

Приклад 6:

1-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетил)карбамід

1-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетил)карбамід може бути одержаний таким чином:

У колбу для мікрохвильового опромінення вміщують 200 мг метил-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1H-бензімідазол-2-іл)карбамату, 60 мг N-(2-аміноетил)-морфоліну і 2 см<sup>3</sup> 1-метил-2-піролідинону. Одержану суміш нагрівають при 125°C протягом 25 хвилин. Упарюють розчинник при зниженому тиску (~7 мбар/80°C) для одержання 292,6 мг порошку каштанового кольору. Цей твердий продукт змішують з іншою порцією в кількості 50,4 мг, одержаного аналогічним способом в паралельному експерименті. Загальну масу сирого продукту 343 мг очищають хроматографією на колонці Biotage Quad 12/25(KP-SIL, 60A; 32-63 мкм), елюючи градієнтом дихлорметану, потім дихлорметан/елюент В: 99/1, 98/2, 95/5, 90/10, 85/15, 82,5/17,5 (елюент В= дихлорметан/метанол/гідроксид амонію 38/17/2). Одержують 190 мг 1-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетил)карбаміду у вигляді порошку бежевого кольору, який має наступні характеристики:

Спектр ЯМР: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 2,35-2,45 (м, 6H); 3,21-3,29 (м, 2H); 3,50-3,58 (м, 4H); 7,29 (д, J=6,8 Гц, 2H); 7,35 (д, J=6,8 Гц, 1H); 7,42 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,61 (уш.с, 1H); 8,00 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,12 (дд, J=8,8 і 5,4 Гц, 2H); 8,48 (д, J=9,8 Гц, 1H); 10,05 (уш.с, 1H); 11,70 (уш.с, 1H)

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 532(-)=(M-H)(-); 534(+)=(M+H)(+)

Приклад 7:

(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1H-бензімідазол-2-амін (6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1H-бензімідазол-2-амін може бути одержаний таким чином:

Суміш 4-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл) бензол-1,2-діаміну і 42 мг ціанідброміду в 10 см<sup>3</sup> етанолу кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин. Одержану реакційну суміш виливають в 2,5 н водний розчин гідроксиду натрію і одержану суміш екстрагують сумішшю етилацетату і метанолу 90/10. Органічні фази об'єднують, потім сушать над сульфатом магнію і випаровують. Одержують жовтий порошок, який хроматографують на колонці Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63 мкм), елюючи градієнтом дихлорметану, потім дихлорметан/елюент В: 95/5, 92,5/7,5, 90/10, 87,5/12,5, 85/15 (елюент В=дихлорметан/метанол/гідроксид амонію 38/17/2). Одержують 43,2 мг 6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1H-бензімідазол-2-аміну у вигляді білуватого порошку, який має наступні характеристики:

Спектр ЯМР: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 6,33 (уш.с, 2H); 7,07-7,12 (м, 1H); 7,19 (уш.с, 2H); 7,38 (уш.с, 1H); 7,43 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,99 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,13 (дд, J=8,8 і 5,4 Гц, 2H); 8,46 (д, J=9,8 Гц, 1H); 10,85 (уш.с, 1H)

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 376(-)=(M-H)(-); 378(+)=(M+H)(+)

Приклад 8:

6-([4-{3-[(2-аміно-1,3-бензотіазол-6-іл)]сульфаніл}-7,8-дигідро[1,2,4] триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]феніл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-амін 6-([4-{3-[(2-аміно-1,3-бензотіазол-6-іл)]сульфаніл}-7,8-дигідро[1,2,4] триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]феніл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-амін може бути одержаний таким чином:

До розчину 500 мг 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату в 6 см<sup>3</sup> N, N-диметилформаміду додають 92 мг боргідриду натрію. Одержану суміш перемішують при 20°C протягом 2 годин. До суспензії ржавого кольору додають 200 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-b]піридазину і 0,34 см<sup>3</sup> триетиламіну. Суміш, що утворюється, перемішують при 90-110°C протягом 1 години, потім охолоджують до 20°C. Реакційну суміш обробляють сумішшю води і етилацетату. Після розділення органічну фазу сушать над сульфатом магнію, потім упарюють досуха у вакуумі. Залишок хроматографують на колонці Biotage Si 12M+, елюючи дихлорметаном, потім сумішшю дихлорметан/елюент В: 95/5 (елюент В= дихлорметан/метанол/гідроксид амонію 38/17/2). Одержують 41 мг 6-([4-{3-[(2-аміно-1,3-бензотіазол-6-іл)]сульфаніл}-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]феніл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді жовтого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 182°C (по Кофлеру)

ЯМР: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 3,12 (дд, J=6,6 і 4,6 Гц, 4H); 7,19 (д, J=8,5 Гц, 2H); 7,30 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,34-7,46 (м, 3H); 7,62 (с, 2H); 7,69 (с, 2H); 7,80 (д, J=8,5 Гц, 2H); 7,90 (д, J=2,0 Гц, 1H); 7,92 (д, J=2,0 Гц, 1H)

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 559(+)=(M+H)(+)

Приклад 9:



1-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетил)карбамід

а) 1-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетил)карбамід одержують згідно зі способом, описаним в прикладі 1а, але виходячи з 240 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]піридазину, 338 мг 1-(2-морфолін-4-ілетил)-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду, 0,14 см<sup>3</sup> триетіаміну і 38 мг боргідриду натрію. Одержаний сирий продукт хроматографують на картриджі Мерка (30 г діоксиду кремнію, 15-40 мкм), елюючи дихлорметаном. Одержують 117 мг 1-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетил)карбаміду у вигляді твердої бежевої речовини, яка має наступні характеристики:

Спектр ЯМР: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ м.ч.: 2,34-2,46 (м, 6H); 3,23-3,29 (м, 2H); 3,59 (т, J=3,9 Гц, 4H); 6,77 (уш.с, 1H); 7,41 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,52 (дд, J=8,3 і 2,0 Гц, 1H); 7,59 (д, J=8,3 Гц, 1H); 8,03 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,11 (дд, J=8,8 і 5,4 Гц, 2H); 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,51 (д, J=9,8 Гц, 1H); 10,90 (уш.с, 1H)

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 549(-)=(M-H)(-); 551(+)=(M+H)(+)

б) 1-(2-морфолін-4-ілетил)-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід одержують згідно з способом, описаним в прикладі 1b, але виходячи з 900 мг 2-((2-морфолін-4-ілетил)[карбамоїл]аміно)-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату, 11 мг дигідрофосфату калію і 1,1 г DL-дитіотреїтолу. Одержують 633 мг 1-(2-морфолін-4-ілетил)-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду у вигляді твердої білої речовини, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 337(-)=(M-H)(-); 339(+)=(M+H)(+)

с) 2-((2-морфолін-4-ілетил)[карбамоїл]аміно)-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанат одержують таким чином:

До розчину 1 г феніл-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату в 30 см<sup>3</sup> тетрагідрофурану додають 0,44 см<sup>3</sup> 2-морфолін-4-ілетанаміну при 20°C. Через 24 години реакційну суміш упарюють досуха і одержаний залишок хроматографують на картриджі Мерка 70 г (твердий шар; елювання градієнтом дихлорметану, потім дихлорметан/метанол 90/10). Одержують 902 мг 2-((2-морфолін-4-ілетил)[карбамоїл]аміно)-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату у вигляді безбарвної піноподібної речовини, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 364(+)=(M+H)(+)

д) феніл-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат одержують таким чином:

До розчину 2,5 г 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату, що випускається в продаж, в 94 см<sup>3</sup> тетрагідрофурану додають при 20°C 7,5 г фенілхлоркарбонату, потім 4,05 г гідрокарбонату натрію і 9,4 см<sup>3</sup> води. Одержану суміш перемішують при 20°C протягом 20 годин, потім екстрагують 2×150 см<sup>3</sup> етилацетату. Органічні фази об'єднують і промивають 3×50 см<sup>3</sup> водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Органічну фазу, що утворюється, сушать над сульфатом магнію, потім упарюють досуха при зниженому тиску. Залишок обробляють 50 см<sup>3</sup> води, потім центрифугують і сушать у вакуумі при 20°C. Одержують 3,45 г феніл-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 326(-)=(M-H)(-); 328(+)=(M+H)(+)

Приклад 10:

1-(2-морфолін-4-ілетил)-3-[6-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілсульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл]карбамід

а) 1-(2-морфолін-4-ілетил)-3-[6-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілсульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл]карбамід може бути одержаний таким чином:

До розчину 462 мг 1-(2-морфолін-4-ілетил)-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду в 5,5 см<sup>3</sup> тетрагідрофурану додають 277 мг *n*-трибутилфосфіну. Цю суміш перемішують 1 годину при 20°C при барботуванні аргоном, а потім додають 176 мг 3-хлор-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]піридазину, 166 мг трет-бутилата калію, 12 мг тетрафенілдіфосфоксану і 11 см<sup>3</sup> толуолу і перемішують 30 хвилин при 20°C при барботуванні аргоном. Потім в одержану суміш вводять 10 мг трис(1,5-дифенілпента-1,4-дієн-3-он)дипаладію(0) і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 17 годин. Розчинник упарюють при зниженому тиску, потім обробляють залишок водою і 0,1 н розчином соляної кислотою. Одержану суміш екстрагують сумішшю етилацетат/метанол 90/10. Одержують 632 мг жовтого масла, яке хроматографують на колонці Biotage Quad 12/25(KP-SIL, 60A; 32-63 мкм), елюючи градієнтом дихлорметану, потім дихлорметан/елюент В: 99/1, 98/2, 97/3, 96/4, 95/6, 92/8, 90/10, 80/20. Одержують 75 мг 1-(2-морфолін-4-ілетил)-3-[6-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілсульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл]карбаміду у вигляді бежевого порошку, який має наступні характеристики:

Т. плавлення: 252°C (по Кофлеру)

Спектр ЯМР:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  м.ч.: 2,36-2,45 (м, 6H); 3,24-3,36 (м, 2H); 3,55-3,63 (м, 1H); 6,78 (уш.с, 0H); 7,38-7,48 (м, 0H); 7,57 (д,  $J=8,5$  Гц, 0H); 8,04 (д,  $J=1,5$  Гц, 0H); 8,46 (дд,  $J=9,5$  і  $1,5$  Гц, 0H); 8,70 (дд,  $J=4,5$  і  $1,5$  Гц, 0H); 10,85-10,95 (м, 0H)

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 457(+)=(M+H)(+)

5 б) 3-хлор-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]піридазин може бути одержаний таким чином:

Суміш 436 мг [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-олу в 6 см<sup>3</sup> трихлориду фосфорної кислоти перемішують при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 3 годин 30 хвилин. Реакційну суміш виливають в 4н водний розчин гідроксиду натрію і одержану суміш екстрагують сумішшю етилацетат/метанол 90/10. Водну кислу фазу (pH1) доводять до pH11 додаванням концентрованого лугу натрію, потім знов екстрагують сумішшю етилацетат/метанол 90/10. Органічні фази об'єднують і сушать над сульфатом магнію, фільтрують, потім упарюють у вакуумі. Одержують 808 мг білуватої смоли. Обробляють 640 мг цієї смоли етилацетатом і промивають одержаний розчин водою. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують, потім упарюють у вакуумі з одержанням 281 мг 3-хлор-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]піридазину у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 155(+)/...=(M+H)(+)/... (1 Cl присутній)

с) [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ол може бути одержаний таким чином:

Суміш 1,71 г 6-хлор[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-олу, що випускається в продаж, 1,90 г форміату амонію і 2,13 г 5%-го Pd/C в 50 см<sup>3</sup> метанолу перемішують при кипінні із зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрують для видалення каталізатора і одержаний фільтрат упарюють при зниженому тиску з одержанням 2,74 г зеленуватого порошку, якому хроматографують на колонці Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63 мкм), елюючи градієнтом суміші дихлорметан/елюент В: 95/5, 90/10, 85/15, 80/20 (елюент В=дихлорметан/метанол/гідроксид амонію 38/17/2). Одержують 440 мг [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-олу у вигляді білуватої порошку, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 135(-)=(M-H)(-); 137(+)=(M+H)(+)

Приклад 11:

1-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етил}-3-(6-{[6-(4-фторфеніл) [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід

30 а) 1-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етил}-3-(6-{[6-(4-фторфеніл) [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 1а, але виходячи з 186 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]піридазину, 366 мг 1-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етил}-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл) карбаміду, 0,14 см<sup>3</sup> триетиламіну і 38 мг боргідриду натрію. Одержують 73 мг 1-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етил}-3-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4] триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду у вигляді бежевого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 150°C (по Кофлеру)

Спектр ЯМР:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  м.ч.: 1,04 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H); 1,63 (т,  $J=10,5$  Гц, 2H); 2,39 (т,  $J=6,1$  Гц, 2H); 2,73-2,80 (м, 2H); 3,24-3,29 (м, 2H); 3,56 (уш.с, 2H); 6,76 (уш.с, 1H); 7,41 (т,  $J=9,0$  Гц, 2H); 7,51 (дд,  $J=8,5$  і  $2,0$  Гц, 1H); 7,6 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 8,03 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H); 8,11 (дд,  $J=8,8$  і  $5,4$  Гц, 2H); 8,16 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H); 8,51 (д,  $J=9,58$  Гц, 1H); 10,90 (уш.с, 1H)

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 579(+)=(M+H)(+)

45 б) 1-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етил}-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 1b, але виходячи з 640 мг 2-[(2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етил)карбамоїл]аміно]-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату, 7 мг дигідрофосфату калію і 729 мг DL-дитіотреїтолу. Одержують 597 мг 1-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етил}-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду у вигляді твердої речовини білого кольору, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 365(-)=(M-H)(-); 367(+)=(M+H)(+)

50 с) 2-[(2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етил)карбамоїл]аміно]-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 9с, але виходячи з 654 мг феніл(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату і 0,35 см<sup>3</sup> 2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етанаміну. Одержують 783 мг 2-[(2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етил)карбамоїл]аміно]-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату у вигляді твердої речовини білого кольору, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 392(+)=(M+H)(+)

Приклад 12:

60 2-морфолін-4-ілетил-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат

а) 2-морфолін-4-ілетил-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*] піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 1а, але виходячи з 240 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]піридазину, 339 мг 2-морфолін-4-ілетил-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, 0,14 см<sup>3</sup> триетиламіну і 38 мг боргідриду натрію. Залишок хроматографують на картриджі Analogix з 40 г діоксиду кремнію, 15-40 мкм, елюючи градієнтом дихлорметану, потім дихлорметан/метанол: 95/5. Одержують 160 мг 2-морфолін-4-ілетил-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді твердої жовтої речовини, яка має наступні характеристики:

Т. плавлення: 202°C (Кофлер)

Спектр ЯМР: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ м.ч.: 2,44 (т, J=4,5 Гц, 4H); 2,59 (т, J=5,5 Гц, 2H); 3,55 (т, J=4,5 Гц, 4H); 4,29 (шир.т, J=5,5 Гц, 2H); 7,40 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,54 (шир.д, J=8,3 Гц, 1H); 7,60-7,71 (м, 1H); 8,03 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,10 (дд, J=8,8 і 5,4 Гц, 2H); 8,20 (уш.с, 1H); 8,52 (д, J=9,8 Гц, 1H); 12,18 (уш.с, 1H)

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 550(-)=(M-H)(-); 552(+)=(M+H)(+)

б) 2-морфолін-4-ілетил-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат одержують згідно з способом, описаним в прикладі 1b, але виходячи з 547 мг 2-морфолін-4-ілетил-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, 12 мг дигідрофосфату калію і 1,16 г DL-дитіотреїтолу. Одержують 885 мг 2-морфолін-4-ілетил-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді білої твердої речовини, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 338(-)=(M-H)(-); 340(+)=(M+H)(+)

с) 2-морфолін-4-ілетил-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат одержують згідно з способом, описаним в прикладі 9с, але виходячи з 654 мг феніл-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату і 0,27 см<sup>3</sup> 2-морфолін-4-ілетанаміну. Одержаний залишок хроматографують на картриджі Analogix з 40 г діоксиду кремнію, розмір частинок 15-40 мкм, елюючи градієнтом дихлорметану, потім дихлорметан/метанол: 95/5. Одержують 729 мг 2-морфолін-4-ілетил-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді твердої жовтої речовини, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 365(+)=(M+H)(+)

Приклад 13:

1-(6-([6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]карбамід

а) 1-(6-([6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 1а, але виходячи з 380 мг 1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду, 185 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]піридазину, 0,125 см<sup>3</sup> триетиламіну і 17 мг боргідриду натрію. Сирий одержаний продукт хроматографують на картриджі Мерка (25 г діоксиду кремнію, 15-40 мкм), елюючи дихлорметаном, потім сумішшю дихлорметан/метанол/гідроксид амонію 38/17/3. Одержують 423 мг 1-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*] піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]карбаміду (приклад 14) і 423 мг 1-(6-([6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]карбаміду у вигляді порошку бежевого кольору, який має наступні характеристики:

Т. плавлення: 161°C (по Кофлеру)

Спектр ЯМР: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ м.ч.: 2,15 (с, 3H); 2,22-2,48 (м, 10H); 3,18 (с, 4H); 3,22-3,28 (м, 4H); 6,75 (уш.с, 1H); 7,34 (т, J=9,0 Гц, 2H); 7,51 (дд, J=8,3 і 2,0 Гц, 1H); 7,61 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,95 (дд, J=9,0 і 5,6 Гц, 2H); 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H); 10,91 (уш.с, 1H)

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 564(-)=(M-H)(-); 566(+)=(M+H)(+)

б) 1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід одержують згідно з способом, описаним 1b, але виходячи з 1 г 1-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]карбаміду, 14 г дигідрофосфату калію і 1,16 г DL-дитіотреїтолу. Одержують 380 мг 1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду у вигляді твердої білої речовини, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 350(-)=(M-H)(-); 352(+)=(M+H)(+)

с) 1-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]карбамід одержують згідно з способом, описаним в прикладі 9с, але виходячи з 982 мг феніл-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату і 473 мг 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етиламіну. Одержаний залишок хроматографують на картриджі Мерка (25 г діоксиду кремнію, 15-40 мкм), елюючи сумішшю дихлорметан/метанол: 90/10. Одержують 1,13 г 1-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-

метилпіперазин-1-іл)етил]карбаміду у вигляді твердої білої речовини, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 375(-)=(M-H)(-); 377(+)=(M+H)(+)

Приклад 14:

5 1-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]карбамід

1-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]карбамід одержують згідно з прикладом 13, який має наступні характеристики:

10 Т. плавлення: 176°C (по Кофлеру)

Спектр ЯМР: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 2,15 (с, 3H); 2,23-2,46 (м, 10H); 3,20-3,28 (м, 2H); 6,74 (уш.с, 1H); 7,40 (т, J=9,0 Гц, 2H); 7,52 (дд, J=8,7 і 2 Гц, 1H); 7,59 (д, J=8,7 Гц, 1H); 8,02 (д, J=9,8 Гц 1H); 8,11 (дд, J=8,8 і 5,4 Гц, 2H); 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,51 (д, J=9,8 Гц, 1H); 10,91 (уш.с, 1H)

15 Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 562(-)=(M-H)(-); 564(+)=(M+H)(+)

Приклад 15:

N-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-4-морфолін-4-ілбутанамід

а) N-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-4-морфолін-4-ілбутанамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 1а, виходячи з 202 мг 4-морфолін-4-іл-N-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)бутанаміду, 150 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-b]піридазину, 0,125 см<sup>3</sup> триетиламіну і 14 мг боргідриду натрію. Сирий одержаний продукт хроматографують на картриджі Мерка (25 г діоксиду кремнію, 15-40 мкм), елюючи дихлорметаном, потім сумішшю дихлорметан/метанол/гідроксид амонію 38/17/3. Одержують 71 мг N-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-4-морфолін-4-ілбутанаміду у вигляді порошку бежевого кольору, який має наступні характеристики:

Т. плавлення: 220°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 548(-)=(M-H)(-); 550(+)=(M+H)(+)

30 Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,78 (квін., J=7,1 Гц, 2H); 2,23-2,36 (м, 6H); 2,5 (2H); 3,47 (т, J=4,6 Гц, 3H); 7,40 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,57 (дд, J=8,5 і 2,0 Гц, 1H); 7,71 (д, J=8,5 Гц, 1H); 8,03 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,10 (дд, J=8,8 і 5,4 Гц, 2H); 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,52 (д, J=9,8 Гц, 1H); 12,41 (уш.с, 1H)

б) 4-морфолін-4-іл-N-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)бутанамід одержують згідно з способом, описаним в прикладі 1b, але виходячи з 906 мг 4-морфолін-4-іл-N-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)бутанаміду, 14 мг дигідрофосфату калію і 1,12 г DL-дитіотреїтолу. Одержують 71 мг 4-морфолін-4-іл-N-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)бутанаміду у вигляді твердої речовини білого кольору, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 336(-)=(M-H)(-); 338(+)=(M+H)(+)

40 с) 4-морфолін-4-іл-N-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)бутанамід може бути одержаний таким чином:

До суміші 3,77 г 4-морфолін-4-ілбутанової кислоти, 7,5 см<sup>3</sup> триетиламіну і 6,90 г гідрохлориду N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду в 72 см<sup>3</sup> дихлорметану додають 4,86 г 1-гідроксибензотриазолу і 1,72 г N, N-диметилпіридин-4-аміну. Після 5 хвилин перемішування при 20°C додають до одержаної суміші 3,73 г 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілтіоціанату, що випускається в продаж, потім 23 години кип'ятять із зворотним холодильником, а потім температуру доводять до 20°C і реакційну суміш упарюють досуха. Одержаний залишок хроматографують на картриджі Analogix 400 г, елюючи дихлорметаном, потім сумішшю дихлорметан/метанол 95/5. Одержують суміш, яку знов очищають на картриджі Мерка (90 г) при таких же умовах елювання. Одержують 1,76 г 4-морфолін-4-іл-N-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл) бутанаміду у вигляді твердої аморфної речовини жовтого кольору, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 363(+)=(M+H)(+)

Приклад 16:

55 1,1-диметилетил-(6-{[6-(морфолін-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат

а) 1,1-диметилетил-(6-{[6-(морфолін-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний таким чином:

До суміші 430 мг 3-хлор-6-(морфолін-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину і 510 мг 1,1-диметилетил-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату в 9 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу

додають 68 мг боргідриду натрію, потім реакційне середовище нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 23 годин. Суспензію залишають на ніч при 20°C, потім упарюють досуха у вакуумі. Здійснюють хроматографію залишку в осадженому твердому шарі на картриджі Мерка, 70 г діоксиду кремнію, 15-40 мкм, елюючи з градієнтом від 100% дихлорметану до дихлорметан/метанол 95/5. Одержують 370 мг 1,1-диметилетил-(6-[[6-(морфолін-4-іл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді твердого білого продукту, який має наступні характеристики:

Т. плавлення: 195°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: MH+= 486+; MH-=484-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,51 (с, 9H); 3,46 (м, 4H); 3,65 (м, 4H); 7,39 (д, J=10,3 Гц, 1H); 7,46 (дд, J=8,5 і 2,0 Гц, 1H); 7,62 (д, J=8,5 Гц, 1H); 8,13 (д, J=10,3 Гц, 1H); 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H); 11,84 (шир.с, 1H)

б) 3-хлор-6-(морфолін-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин може бути одержаний таким чином:

До розчину 1,89 г 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину, що випускається в продаж, в 20 см<sup>3</sup> N, N-диметилформаміду додають 0,9 см<sup>3</sup> морфоліну і 1,4 см<sup>3</sup> триетиламіну. Реакційне середовище перемішують при 20°C протягом 19 годин. Додають 60 см<sup>3</sup> води і суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають водою і сольовим розчином, потім сушать над сульфатом магнію і упарюють досуха з одержанням твердої речовини бежевого кольору. Цю речовину хроматографують в осадженому твердому шарі на картриджі Мерка, 70 г діоксиду кремнію, 15-40 мкм, елюючи з градієнтом від 100% дихлорметану до дихлорметан/метанол 95/5. Одержують 1,97 г 3-хлор-6-(морфолін-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину у вигляді твердого продукту дуже блідо-жовтого кольору, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 240=MH+

Приклад 17:

1-[2-(діетиламіно)етил]-3-(6-[[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід

а) 1-[2-(діетиламіно)етил]-3-(6-[[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід може бути одержаний таким чином:

Через розчин 300 мг 2-([2-(діетиламіно)етил]карбамоїл)аміно-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату в 6 см<sup>3</sup> етанолу пропускають струм аргону протягом 5 хвилин. Потім додають 6 мг дигідрофосфату калію в 0,6 см<sup>3</sup> води, 396 мг DL-дитіотреїтолу і 204 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину. Реакційне середовище кип'ятять 19 годин із зворотним холодильником, потім розчин упарюють досуха у вакуумі. Залишок очищають на картриджі Мерка з діоксидом кремнію 25 г в осадженому твердому шарі, елюючи з градієнтом від 100% дихлорметану до дихлорметан/(дихлорметан 38/метанол 17/гідроксид амонію 2) 8/2. Одержують 225 мг 1-[2-(діетиламіно)етил]-3-(6-[[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл) карбаміду у вигляді жовтого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 176°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: MH+=537+; MH-=535-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 0,97 (т, J=7,3 Гц, 6H); 2,50 (м частково маскований, 6H); 3,20 (кв, J=6,0 Гц, 2H); 6,73 (шир.м, 1H); 7,40 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,52 (дд, J=8,5 і 2,4 Гц, 1H); 7,59 (д, J=8,5 Гц, 1H); 8,02 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,11 (дд, J=8,8 і 5,4 Гц, 2H); 8,16 (д, J=2,4 Гц, 1H); 8,51 (д, J=9,8 Гц, 1H); 10,91 (уш.м, 1H)

б) 2-([2-(діетиламіно)етил]карбамоїл)аміно-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 9с, але виходячи з 982 мг феніл-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, 30 см<sup>3</sup> ТГФ і 0,465 см<sup>3</sup> N, N-діетилетилендіаміну. Після очищення на картриджі Мерка з 30 г діоксиду кремнію при елюванні з градієнтом від 100% дихлорметану до дихлорметан/(дихлорметан 38/метанол 17/гідроксид амонію 2) 8/2, одержують 896 мг 2-([2-(діетиламіно)етил]карбамоїл)аміно-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату у вигляді твердого продукту білого кольору, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 348=MH-; 350=MH+

с) 3-хлор-6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин може бути одержаний таким чином:

Суміш 4,16 г 4-фторфенілборонової кислоти, 9,37 г октагідрату гідроксиду барію, 2,20 г [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) в комплексі з дихлорметаном (1:1) і 5,1 г 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину, що випускається в продаж, в 40 см<sup>3</sup> N, N-диметилформаміду, що містить 10 см<sup>3</sup> води, нагрівають на бані з температурою 80°C протягом

1,5 години. Одержану суспензію бежево-каштанового кольору охолоджують до 20°C, потім виливають приблизно в 200 см<sup>3</sup> води. Частину, що не розчинилася, центрифугують і промивають послідовно водою і ефіром, потім сушать у вакуумі при 20°C. Тверду речовину бежевого кольору, що вийшла, затирають дихлорметаном, центрифугують і сушать у вакуумі при 20°C. Одержують 1,24 г 3-хлор-6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину. До об'єднаних маточних розчинів додають 30 г діоксиду кремнію і суміш упарюють досуха у вакуумі. Цей осад наносять на шар 10 г діоксиду кремнію в фільтрі з фритованого скла і елюють дихлорметаном. Одержують додатково 1,60 г 3-хлор-6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину.

Приклад 18:

N-(6-{[6-(морфолін-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетамід

а) N-(6-{[6-(морфолін-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 249 мг 2-(ацетиламіно)-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату, 8 см<sup>3</sup> етанолу, 8 мг дигідрофосфату калію в 0,8 см<sup>3</sup> води, 462 мг DL-дитіотреїтолу і 240 мг 3-хлор-6-(морфолін-4-іл)[1,2,4] триазоло[4,3-*b*]піридазину, одержаного згідно з прикладом 16а. Одержують 109 мг N-(6-{[6-(морфолін-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 225°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=428+; МН-=426-

Спектр 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ м.ч.: 2,19 (с, 3Н); 3,46 (м, 4Н); 3,63 (м, 4Н); 7,39 (д, J=10,3 Гц, 1Н); 7,48 (дд, J=8,5 і 2,0 Гц, 1Н); 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 8,13 (д, J=10,3 Гц, 1Н); 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1Н); 12,41 (уш.м, 1Н)

б) 2-(ацетиламіно)-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанат може бути одержаний таким чином:

До 7 см<sup>3</sup> піридину при 20°C додають по краплях 5 см<sup>3</sup> оцтового ангїдриду. Через 5 хвилин додають 1 г 2-аміно-6-тіоціанатобензотіазолу (випускається в продаж). Жовту суспензію перемішують протягом 4 годин, потім упарюють досуха у вакуумі. Залишок затирають етиловим ефіром. Частину, що не розчинилася, виділяють фільтрацією і одержують 1,1 г 2-(ацетиламіно)-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату у вигляді твердого продукту жовтого кольору, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 248=МН-; 250=МН+

Приклад 19:

Гідрохлорид 1,1-диметилетил-(6-{[6-(4-метилпіперазин-1-іл)[1,2,4] триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату

а) 1,1-диметилетил-(6-{[6-(4-метилпіперазин-1-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*] піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 565 мг 1,1-диметилетил-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату (одержаного згідно з прикладом 2с), 16 см<sup>3</sup> етанолу, 16 мг дигідрофосфату калію в 1,6 см<sup>3</sup> води, 924 мг DL-дитіотреїтолу і 505 мг 3-хлор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину. Одержують 246 мг гідрохлориду 1,1-диметилетил-(6-{[6-(4-метилпіперазин-1-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді твердої речовини білого кольору, яка має наступні характеристики:

Т.плавлення: 241°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=499+; МН-=497-

Спектр 1Н ЯМР:(400 МГц, ДМСО-*d*6), δ м.ч.: 1,51 (с, 9Н); 2,70 (шир.с, 3Н); 2,80-4,40 (уш.м, частково маскований, 8Н); 7,44 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 7,49 (дд, J=8,5 і 2,0 Гц, 1Н); 7,64 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1Н); 8,22 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 10,50 (уш.м, 1Н); 11,84 (шир.с, 1Н)

б) 3-хлор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 16b, але виходячи з 945 мг 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину, що випускається в продаж, 10 см<sup>3</sup> ДМФ, 0,56 см<sup>3</sup> 1-метилпіперазину і 0,695 см<sup>3</sup> триетиламіну. Одержують 555 мг 3-хлор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину у вигляді твердої речовини бежевого кольору, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 253=МН+

Приклад 20:

1-(6-{[6-(1Н-імідазол-1-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід

а) 1-(6-{[6-(1Н-імідазол-1-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в

прикладі 10а, але виходячи з 384 мг 1-(2-морфолін-4-іл)етил-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду, 6 см<sup>3</sup> тетрагідрофурану, 230 мг н-трибутилфосфіну, 250 мг 3-хлор-6-(1Н-імідазол-1-іл)[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазину, 140 мг трет-бутилату калію, 12,5 мг тетрафенілдіфосфоксану, 11 см<sup>3</sup> толуолу і 11 мг трис(1,5-дифенілпента-1,4-дієн-3-он)дипаладію(0). Одержують 33 мг 1-(6-{[6-(1Н-імідазол-1-іл)[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбаміду у вигляді твердої білої речовини, яка має наступні характеристики:

Т.плавлення: 160°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS ZQ: МН+=523+; МН-=521-

Спектр 1Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 2,41 (м, 6Н); 3,27 (кв, J=5,9 Гц, 2Н); 3,59 (м, 4Н); 6,78 (шир.м, 1Н); 7,21 (т, J=1,5 Гц, 1Н); 7,54 (дд, д, J=8,5 і 2,0 Гц, 1Н); 7,58 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 7,91 (т, J=1,5 Гц, 1Н); 8,02 (д, J=10,3 Гц, 1Н); 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1Н); 8,58 (т, J=1,5 Гц, 1Н); 8,67 (д, J=10,3 Гц, 1Н) 10,89 (уш.м, 1Н)

б) 3-хлор-6-(1Н-імідазол-1-іл)[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 16b, але виходячи з 5 г 3,6-дихлор[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазину, що випускається в продаж, 50 см<sup>3</sup> N,N-диметилформаміду, 1,9 г імідазолу і 3,8 см<sup>3</sup> триетиламіну. Одержують 3,21 г 3-хлор-6-(1Н-імідазол-1-іл)[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазину у вигляді порошку сіро-каштанового кольору, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 221=МН+

Приклад 21:

1,1-диметилетил-{6-[(6-метокси[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамат

а) 1,1-диметилетил-{6-[(6-метокси[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 167 мг 1,1-диметилетил-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, 5 см<sup>3</sup> етанолу, 2,5 мг дигідрофосфату калію в 0,25 см<sup>3</sup> води, 83 мг DL-дитіотреїтолу і 100 мг 3-хлор-6-метокси[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазину. Одержують 24 мг 1,1-диметилетил-{6-[(6-метокси[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамату у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 226°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=431+; МН-=429-

Спектр 1Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,51 (с, 9Н); 3,89 (с, 3Н); 7,10 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 7,52 (дд, J=8,3 і 2,0 Гц, 1Н); 7,64 (д, J=8,3 Гц, 1Н); 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1Н); 8,29 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 11,85 (м, уш., 1Н)

б) 3-хлор-6-метокси[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 16b, але виходячи з 1 г 3,6-дихлор[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазину, що випускається в продаж, 10,6 см<sup>3</sup> 0,5М розчину метилату натрію в метанолі і 30 см<sup>3</sup> діоксану, після перемішування протягом 3 годин при температурі кипіння із зворотним холодильником. Одержують 871 мг 3-хлор-6-(метокси[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазину у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 185=МН+

Приклад 22:

1,1-диметилетил-(6-{[6-(1Н-імідазол-1-іл)[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат

а) 1,1-диметилетил-(6-{[6-(1Н-імідазол-1-іл)[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 300 мг 1,1-диметилетил-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, 6 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 6 мг дигідрофосфату калію в 0,6 см<sup>3</sup> води, 452 мг DL-дитіотреїтолу і 215 мг 3-хлор-6-(1Н-імідазол-1-іл)[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазину. Одержують 117 мг 1,1-диметилетил-(6-{[6-(1Н-імідазол-1-іл)[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді жовтого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 172°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS ZQ: МН+=467+; МН-=465-

Спектр 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,50 (с, 9Н); 7,20 (з шир., 1Н); 7,57 (дд, J=8,3 і 2,0 Гц, 1Н); 7,65 (д, J=8,3 Гц, 1Н); 7,90 (т, J=1,5 Гц, 1Н); 8,02 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1Н); 8,57 (шир.с, 1Н); 8,67 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 11,83 (уш.м, 1Н)

Приклад 23:

1-{6-[(6-метокси[1,2,4]тріазоло[4,3-б]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід

а) 1-{6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3- бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 505 мг 1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду, 20 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 6,25 мг дигідрофосфату калію в 0,25 см<sup>3</sup> води, 625 мг DL-дитіотреїтолу і 251 мг 3-хлор-6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину. Одержують 297 мг 1-{6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл) сульфанил]-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 230°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS ZQ: МН+=487+; МН-=485-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 2,41 (м, 6H); 3,28 (кв, J=5,9 Гц, 2H); 3,59 (м, 4H); 3,90 (с, 3H); 6,77 (шир.м, 1H); 7,09 (д, J=9,9 Гц, 1H); 7,50 (дд, д, J=8,4 і 1,9 Гц, 1H); 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H); 8,14 (д, J=1,9 Гц, 1H); 8,28 (д, J=9,9 Гц, 1H); 10,91 (уш.м, 1H)

Приклад 24:

1,1-диметилетил-[6-({6-[(2-метоксіетил)аміно[1,2,4]триазоло[4,3-*b*] піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл]карбамат

1,1-диметилетил-[6-({6-[(2-метоксіетил)аміно[1,2,4]триазоло[4,3-*b*] піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл]карбамат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 614 мг 1,1-диметилетил-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, 16 см<sup>3</sup> етанолу, 16 мг дигідрофосфату калію в 1,6 см<sup>3</sup> води, 924 мг DL-дитіотреїтолу і 455 мг 3-хлор-N-(2-метоксіетил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-аміну. Одержують 301 мг 1,1-диметилетил-[6-({6-[(2-метоксіетил)аміно[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл) сульфанил]-1,3-бензотіазол-2-іл]карбамату у вигляді білої твердої речовини, яка має наступні характеристики:

Т.плавлення: 179°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=474+; МН-=472-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,50 (с, 9H); 3,17 (с, 3H); 3,27-3,37 (м частково маскований, 4H); 6,87 (д, J=9,8 Гц, 1H); 7,41 (дд, J=8,4 і 2,2 Гц, 1H); 7,53 (шир.т, J=5,1 Гц, 1H); 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H); 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H); 11,80 (уш.м, 1H)

б) 3-хлор-N-(2-метоксіетил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-амін може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 16b, але виходячи з 945 мг 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину, 10 см<sup>3</sup> N, N-диметилформаміду, 0,436 см<sup>3</sup> 2-метоксіетиламіну і 0,695 см<sup>3</sup> триетиламіну. Одержують 1,17 г 3-хлор-N-(2-метоксіетил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-аміну у вигляді твердої білої речовини, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 226=МН-; 228=МН+

Приклад 25:

N-(6-({6-(4-метилпіперазин-1-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл) сульфанил}-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетамід

а) N-(6-({6-(4-метилпіперазин-1-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл) сульфанил}-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 498 мг 2-(ацетиламіно)-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанату, 16 см<sup>3</sup> етанолу, 16 мг дигідрофосфату калію в 1,6 см<sup>3</sup> води, 924 мг DL-дитіотреїтолу і 505 мг 3-хлор-6-(4-метилпіперазин-1-іл) [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину. Одержують 132 мг N-(6-({6-(4-метилпіперазин-1-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетаміду у вигляді твердої білої речовини, яка має наступні характеристики:

Т.плавлення: 225°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=441+; МН-=439-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 2,15 (с, 3H); 2,19 (с, 3H); 2,30 м, 4H); 3,46 (м, 4H); 7,40 (д, J=10,3 Гц, 1H); 7,47 (дд, J=8,3 і 2,0 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,3 Гц, 1H); 8,10 (д, J=10,3 Гц, 1H); 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H); 12,40 (уш.м, 1H)

Приклад 26:

6-({6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл}-N-(2-метоксіетил)-1,3-бензотіазол-2-амін

а) 6-({6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл}-N-(2-метоксіетил)-1,3-бензотіазол-2-амін може бути одержаний таким чином:

До суміші 263 мг 1,1-диметилетил-(6-({6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату і 0,10 см<sup>3</sup> хлор-2-етилметилового ефіру в 3 см<sup>3</sup> N, N-диметилформаміду при 20°C додають 45 мг 60%-го гідриду натрію в маслі. Суспензію нагрівають на водяній бані при 90°C протягом ночі. Охолоджену реакційну суміш випаровують декілька разів досуха спільно з толуолом. Одержаний залишок обробляють метанолом. Після



згущення протягом 15 хвилин суспензію жовто-коричневого кольору центрифугують. Частину, що не розчинилася, промивають декілька разів метанолом. Одержаний твердий продукт обробляють 0,4 см<sup>3</sup> трифтороцтової кислоти в 3 см<sup>3</sup> дихлорметану при 20°C протягом 2 годин. Одержану реакційну суміш упарюють досуха у вакуумі і одержують 116 мг 6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-3-іл}сульфаніл}-N-(2-метоксіетил)-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді порошку жовто-бежевого кольору, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 212°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=453+; МН-=451-

Спектр 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), δ м.ч.: Для цієї партії всі сигнали широкі при: 3,27 (с, 3Н); 3,51 (м, 4Н); 7,27-7,48 (м, 4Н); 7,95-8,03 (м, 2Н); 8,11 (м, 1Н); 8,28 (м, 1Н); 8,48 (д, J=9,8 Гц, 1Н)

Приклад 27:

N-{{6-((2-метоксіетил)аміно)[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}ацетамід

а) N-{{6-((2-метоксіетил)аміно)[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}ацетамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 374 мг 2-(ацетиламіно)-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату, 12 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 12 мг дигідрофосфату калію в 1,2 см<sup>3</sup> води, 694 мг DL-дитіотреїтолу і 341 мг 3-хлор-N-(2-метоксіетил)[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-6-аміну. Одержують 104 мг N-{{6-((2-метоксіетил)аміно)[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}ацетаміду у вигляді бежевого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: >260°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=416+; МН-=414-

Спектр 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), δ м.ч.: 2,19 (с, 3Н); 3,15 (с, 3Н); 3,25-3,35 (м частково маскований, 4Н); 6,87 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 7,43 (дд, J=8,5 і 2,0 Гц, 1Н); 7,54 (шир.т, J=5,6 Гц, 1Н); 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 7,94 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1Н); 12,30 (уш.м, 1Н)

Приклад 28:

1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3-(6-{{6-(морфолін-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід

а) 1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3-(6-{{6-(морфолін-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 16а, але виходячи з 240 мг 3-хлор-6-(морфолін-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазину, 5 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 38 мг боргідриду натрію і 338 мг 1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду. Одержують 134 мг 1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3-(6-{{6-(морфолін-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду у вигляді твердої білої речовини, яка має наступні характеристики:

Т.плавлення: 208°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=542+; МН-=540-

Спектр 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), δ м.ч.: 2,42 (м, 6Н); 3,25-3,37 (м частково маскований, 2Н); 3,46 (м, 4Н); 3,59 (м, 4Н); 3,64 (м, 4Н); 6,78 (шир.м, 1Н); 7,38 (д, J=10,0 Гц, 1Н); 7,43 (дд, J=8,3 і 2,0 Гц, 1Н); 7,55 (д, J=8,3 Гц, 1Н); 8,09-8,14 (м, 2Н); 10,89 (уш.м, 1Н)

Приклад 29:

1-{{6-((6-аміно[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід

а) 1-{{6-((6-аміно[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 399 мг 1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду, 20 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 6 мг дигідрофосфату калію в 0,25 см<sup>3</sup> води, 546 мг DL-дитіотреїтолу і 200 мг 3-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-6-аміну. Одержують 129 мг 1-{{6-((6-аміно[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 250°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS ZQ: МН+=472+; МН-=470-

Спектр 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), δ м.ч.: 2,41 (м, 6Н); 3,28 (кв, J=6,1 Гц, 2Н); 3,59 (м, 4Н); 6,79 (шир.м, 1Н); 6,83 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 6,99 (шир.с, 2Н); 7,31 (дд, J=8,3 і 2,2 Гц, 1Н); 7,55 (д, J=8,3 Гц, 1Н); 7,95 (д, J=2,2 Гц, 1Н); 8,01 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 10,88 (уш.м, 1Н)

б) 3-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазин-6-амін може бути одержаний таким чином:

Суміш 190 мг 3,6-дихлор-[1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазину, що випускається в продаж, і 1 см<sup>3</sup> 35%-го водного розчину аміаку в 1 см<sup>3</sup> діоксану, вміщеного в герметично закриту колбу, нагрівають при температурі в інтервалі від 70 до 90°C протягом 3 годин. Осад, що утворився.

відфільтровують і одержують 156,4 мг 3-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-аміну у вигляді бежевого порошку, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 168=MH<sup>+</sup>; 170=MH<sup>+</sup>

Приклад 30:

5 6-{{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-N-[(2-(морфолін-4-іл)етил)-1,3-бензотіазол-2-амін

а) 6-{{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-N-[(2-(морфолін-4-іл)етил)-1,3-бензотіазол-2-амін може бути одержаний таким чином:

10 До розчину 636 мг 1,1-диметилетил-[2-(морфолін-4-іл)етил](6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату в 10 см<sup>3</sup> етанолу, дегазованого за допомогою аргону протягом 5 хвилин, додають при 20°C 8 мг дигідрофосфату калію в 1 см<sup>3</sup> води, 680 мг DL-дитіотреїтолу і 336 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину. Суспензію перемішують 18 годин при температурі кипіння із зворотним холодильником. Реакційне середовище вміщують в холодильник на ніч, потім центрифугують тверду речовину сіро-білого кольору. Цю тверду речовину промивають діетиловим ефіром, потім затирають дихлорметаном і центрифугують. Одержують 222 мг 6-{{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-N-[(2-(морфолін-4-іл)етил)-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді порошку сіро-білого кольору, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 280°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: MH<sup>+</sup>=508<sup>+</sup>; MH<sup>-</sup>=506<sup>-</sup>

20 Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: Для цієї партії всі сигнали широкі при: 2,40 (м, 4H); 2,50 (м маскований, 2H); 3,48 (м, 2H); 3,55 (м, 4H); 7,28-7,52 (м, 4H); 7,96-8,03 (м, 2H); 8,06-8,22 (м, 3H); 8,49 (д, J=10,0 Гц, 1H)

б) 1,1-диметилетил-[2-(морфолін-4-іл)етил](6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний таким чином:

25 До суміші 500 мг 1,1-диметилетил-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату в 7 см<sup>3</sup> N, N-диметилформаміду при 20°C додають 195 мг 60%-го гідриду натрію в маслі. Після витримання протягом 5 хвилин додають 606 мг гідрохлориду 4-(2-хлоретил)морфоліну. Реакційну суміш перемішують протягом двох діб, потім упарюють у вакуумі досуха. Залишок очищають на колонці Biotage Si-25 M з осаждением сухим шаром, елюючи градієнтом дихлорметан/розчин В: від 95/5 до 90/10 [розчин В: дихлорметан/метанол/гідроксид амонію (38/17/2)]. Одержують 647 мг 1,1-диметилетил-[2-(морфолін-4-іл)етил](6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, що використовується як є на подальших стадіях синтезу.

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 421=MH<sup>+</sup>; 321=(MH<sup>+</sup>)- ТВос+H

Приклад 31:

35 N-(3-{{[2-{{[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамоїл}аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл]сульфаніл}[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-іл)ацетамід

а) N-(3-{{[2-{{[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамоїл}аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл]сульфаніл}[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-іл)ацетамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 107 мг 1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду, 10 см<sup>3</sup> етанолу, 2 мг дигідрофосфату калію в 0,2 см<sup>3</sup> води, 148 мг DL-дитіотреїтолу і 67 мг N-(3-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-іл)ацетаміду. Одержують 68 мг N-(3-{{[2-{{[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамоїл}аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл]сульфаніл}[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-іл)-ацетаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

45 Т.плавлення: 190°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: MH<sup>+</sup>=514<sup>+</sup>; MH<sup>-</sup>=512<sup>-</sup>

50 Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 2,16 (с, 3H); 2,40 (м, 6H); 3,29 (м частково маскований, 2H); 3,59 (м, 4H); 6,78 (шир.м, 1H); 7,40 (дд, J=8,5 і 2,0 Гц, 1H); 7,57 (д, J=8,5 Гц, 1H); 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,10 (д, J=10,1 Гц, 1H); 8,38 (д, J=10,1 Гц, 1H); 10,87 (уш.м, 1H); 11,17 (шир.с, 1H)

б) N-(3-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-іл)ацетамід може бути одержаний таким чином:

55 До суміші 202 мг 3-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-аміну в 5 см<sup>3</sup> піридину при 0°C додають 0,11 см<sup>3</sup> оцтового ангідриду. Залишають суміш на 6 годин для підйому температури до 20°C, потім знов додають оцтовий ангідрид в об'ємі 0,05 см<sup>3</sup> і здійснюють перемішування протягом 24 годин. Осад, що утворився, центрифугують, потім промивають етиловим ефіром і пентаном. Одержаний твердий продукт очищають хроматографією на колонці Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63 мкм), елюючи з градієнтом дихлорметан/метанол: від 100/0 до 90/10. Одержують 41 мг N-(3-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-іл)ацетаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC-MS-DAD-ELSD: 210=MH<sup>-</sup>; 212=MH<sup>+</sup>

Приклад 32:

2,2-диметил-N-(3-([2-([2-(морфолін-4-іл)етил]карбамоїл)аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл]сульфаніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]пропанамід

а) 2,2-диметил-N-(3-([2-([2-(морфолін-4-іл)етил]карбамоїл)аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл]сульфаніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл]пропанамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 230 мг 1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду, 10 см<sup>3</sup> етанолу, 4 мг дигідрофосфату калію в 0,2 см<sup>3</sup> води, 315 мг DL-дитіотреїтолу і 174 мг N-(3-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)-2,2-диметилпропанаміду. Одержують 128 мг 2,2-диметил-N-(3-([2-([2-(морфолін-4-іл)етил]карбамоїл)аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл]сульфаніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b] піридазин-6-іл]-пропанаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 195°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: MH<sup>+</sup>=556<sup>+</sup>; MH<sup>-</sup>=554<sup>-</sup>

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,27 (с, 9H); 2,42 (м, 6H); 3,28 (м частково маскований, 2H); 3,60 (м, 4H); 6,79 (шир.м, 1H); 7,45 (дд, J=8,5 і 2,0 Гц, 1H); 7,58 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,90 (д, J=10,0 Гц, 1H); 8,08 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,35 (д, J=10,0 Гц, 1H); 10,57 (шир.с, 1H); 10,80 (уш.м, 1H)

б) N-(3-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)-2,2-диметилпропанамід може бути одержаний таким чином:

Суміш 193 мг 3-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-аміну і 0,14 см<sup>3</sup> півалоїлхлориду в 5 см<sup>3</sup> піридину перемішують 5 годин при 20°C. Додають ще 0,14 см<sup>3</sup> півалоїлхлориду і залишають суміш при перемішуванні протягом ночі. Одержане реакційне середовище упарюють досуха у вакуумі. Залишок промивають етиловим ефіром і пентаном. Осад обробляють розчином хлориду амонію, потім екстрагують сумішшю етилацетат/метанол 90/10. Органічну фазу упарюють досуха. Одержують 157 мг N-(3-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-іл)-2,2-диметилпропанаміду у вигляді порошку каштанового кольору, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 252=MH<sup>-</sup>; 254=MH<sup>+</sup>

Приклад 33:

Феніл-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл] сульфанил)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат

а) Феніл-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл] сульфанил)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 9d, але виходячи з 630 мг 6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-аміну і 0,9 см<sup>3</sup> фенілхлорформіату в 6 см<sup>3</sup> піридину після взаємодії протягом 4 годин при 20°C. Одержують 823 мг феніл-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл) карбамату у вигляді твердої речовини бежевого кольору, яка має наступні характеристики:

Т.плавлення >265°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: MH<sup>+</sup>=515<sup>+</sup>;

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 7,24-7,33 (м, 3H); 7,36-7,48 (м, 4H); 7,56 (дд, J=8,5 і 2,0 Гц, 1H); 7,70 (шир.д, J=8,5 Гц, 1H); 8,03 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,10 (дд, J=9,0 і 5,4 Гц, 2H); 8,20 (шир.с, 1H); 8,52 (д, J=9,8 Гц, 1H); 12,68 (уш.м, 1H)

б-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-амін може бути одержаний згідно з методом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 829 мг 2-аміно-6-тіоціанатобензотіазолу, що випускається в продаж, 40 см<sup>3</sup> етанолу, 20 мг дигідрофосфату калію в 1 см<sup>3</sup> води, 1,85 г DL-дитіотреїтолу і 995 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину. Одержують 1,58 г 6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл] сульфанил)-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді твердої речовини ясно-каштанового кольору, яка має наступні характеристики:

Т.плавлення: >265°C (по Кофлеру)

Приклад 34:

1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3-(6-([6-(оксетан-2-ілметокси)[1,2,4] триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід

а) 1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3-(6-([6-(оксетан-2-ілметокси)[1,2,4] триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 16а, але виходячи з 240 мг 3-хлор-6-(оксетан-2-ілметокси)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину, 5 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 38 мг боргідриду натрію і 338 мг 1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду. Одержують 128 мг 1-[2-(морфолін-4-

іл)етил]-3-(6-{[6-(оксетан-2-ілметокси)[1,2,4]триазоло[4,3-b] піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду у вигляді твердої речовини білого кольору, яка має наступні характеристики:

Т.плавлення: 222°C (по Кофлеру)

5 Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=543+; МН-=541-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 2,40 (м, 6H); 2,50 (м маскований, 1H); 2,65 (м, 1H); 3,38 (м частково маскований, 2H); 3,59 (м, 4H); 4,30 (дд, J=12,1 і 3,0 Гц, 1H); 4,37 (дд, J=12,1 і 6,0 Гц, 1H); 4,42-4,56 (м, 2H); 4,98 (м, 1H); 6,79 (шир.т, J=5,6 Гц, 1H); 7,14 (д, J=9,8 Гц, 1H); 7,46 (дд, J=8,5 і 2,1 Гц, 1H); 7,57 (д, J=8,5 Гц, 1H); 8,13 (д, J=2,1 Гц, 1H); 8,30 (д, J=9,8 Гц, 1H); 10,91 (уш.м, 1H)

10 б) 3-хлор-6-(оксетан-2-ілметокси)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин може бути одержаний таким чином:

Суміш 756 мг 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину, що випускається в продаж, 0,352 см<sup>3</sup> 2-гідроксиметиллоксетану і 552 мг карбонату калію в 8 см<sup>3</sup> N, N-диметилформаміду нагрівають при 100°C протягом 6 годин, потім перемішують при 20°C протягом ночі. Реакційне середовище упарюють досуха у вакуумі. Одержаний залишок очищають хроматографією на картриджі Мерка з 25 г діоксиду кремнію, 15-40 мкм, в осажденному твердому шарі, елюючи з градієнтом дихлорметан/метанол від 100/0 до 97/03. Одержують 701 мг 3-хлор-6-(оксетан-2-ілметокси)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину у вигляді твердої речовини бежевого кольору, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 241=МН+

Приклад 35:

Оксетан-2-ілметил-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат

25 а) Оксетан-2-ілметил-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний таким чином:

Суміш 171 мг феніл-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, 0,04 см<sup>3</sup> 2-гідроксиметиллоксетану і 0,06 см<sup>3</sup> триетиламіну в 3 см<sup>3</sup> тетрагідрофурану нагрівають 7,5 годин на бані з температурою 80°C. Залишають реакцію на ніч при 20°C, потім упарюють досуха у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на картриджі Мерка з 25 г діоксиду кремнію, 15-40 мкм, в осажденному твердому шарі, елюючи градієнтом дихлорметан/метанол від 100/0 до 96/04. Одержують 52 мг оксетан-2-ілметил-(6-{[6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл) карбамату у вигляді твердої речовини білого кольору, яка має наступні характеристики:

35 Т.плавлення: 216,7°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=509+; МН-=507-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 2,36-2,72 (м частково маскований, 2H); 4,33 (м, 2H); 4,41-4,59 (м, 2H); 4,93 (м, 1H); 7,40 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,55 (дд, J=8,4 і 2,1 Гц, 1H); 7,67 (шир.д, J=8,4 Гц, 1H); 8,04 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,10 (дд, J=9,0 і 5,4 Гц, 2H); 8,21 (шир.с, 1H); 8,51 (д, J=9,8 Гц, 1H); 12,26 (уш.м, 1H)

Приклад 36:

N-{6-{[6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід

45 а) N-{6-{[6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 537 мг 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату, 20 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 8 мг дигідрофосфату калію в 0,20 см<sup>3</sup> води, 754 мг DL-дитіотреїтолу і 300 мг 3-хлор-6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину. Одержують 86 мг N-{6-{[6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

50 Т.плавлення: >260°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=399+; МН-=397-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 0,96 (м, 4H); 1,99 (м, 1H); 3,89 (с, 3H); 7,09 (д, J=9,8 Гц, 1H); 7,54 (шир.д, J=8,3 Гц, 1H); 7,69 (шир.д, J=8,3 Гц, 1H); 8,19 (шир.с, 1H); 8,29 (д, J=9,8 Гц, 1H); 12,69 (уш.м, 1H)

55 б) 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанат може бути одержаний способом, аналогічно способу, описаному в прикладі 18b, але виходячи з 2 г 2-аміно-6-тїоціанатбензотіазолу, що випускається в продаж, і 1,21 г хлорангідриду циклопропанкарбонової кислоти в 20 см<sup>3</sup> піридину після реакції, що проводиться протягом 5 годин при 20°C. Одержують

2,65 г 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату у вигляді порошку жовтого кольору, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 274=MH<sup>+</sup>; 276=MH<sup>+</sup>

Приклад 37:

5 1-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід

а) 1-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 613 мг 1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду, 20 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 7 мг дигідрофосфату калію в 0,2 см<sup>3</sup> води, 699 мг DL-дитіотреїтолу і 300 мг 3-хлор-6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину. Одержують 354 мг 1-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 216°C (по Кофлеру)

15 Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS ULPC-SQD: MH<sup>+</sup>=501<sup>+</sup>; MH<sup>-</sup>=499-

Спектр 1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,29 (т, J=6,8 Гц, 3H); 2,41 (м, 6H); 3,28 (м частково маскований, 2H); 3,59 (м, 4H); 4,29 (кв, J=6,8 Гц, 2H); 6,78 (шир.м, 1H); 7,06 (д, J=9,8 Гц, 1H); 7,47 (дд, J=8,6 і 2,1 Гц, 1H); 7,57 (д, J=8,6 Гц, 1H); 8,11 (д, J=2,1 Гц, 1H); 8,27 (д, J=9,8 Гц, 1H); 10,90 (уш.м, 1H)

20 б) 3-хлор-6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 16b, але виходячи з 1 г 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину, що випускається в продаж, 1,71 г 21%-го розчину етилату натрію в етанолі і 30 см<sup>3</sup> діоксану, після проведення реакції протягом 5,5 годин при кипінні із зворотним холодильником. Одержують 874 мг 3-хлор-6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину у вигляді білуватого порошку, який має наступні характеристики:

25 Мас-спектр: UPLC-MS-DAD-ELSD: 199=MH<sup>+</sup>

Приклад 38:

1-{6-[(6-етокси-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід

30 а) 1-{6-[(6-етокси-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід може бути одержаний таким чином:

До суміші 179 мг 1-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбаміду в 10 см<sup>3</sup> етанолу додають 27 мг боргідриду натрію. Реакційне середовище нагрівають протягом 3,5 годин при температурі кипіння із зворотним холодильником, потім поступово додають 108 мг боргідриду натрію і підтримують температуру кипіння протягом 48 годин. Реакційне середовище упарюють досуха при зниженому тиску. Залишок очищають хроматографією на колонці Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63 мкм), елюючи з градієнтом дихлорметан/метанол від 99/1 до 93/7. Одержують 72 мг 1-{6-[(6-етокси-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбаміду у вигляді порошку білого кольору, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 230°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS ULCP-SQD: MH<sup>+</sup>=503<sup>+</sup>; MH<sup>-</sup>=501-

45 Спектр 1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,24 (д, J=7,1 Гц, 3H); 2,41 (м, 6H); 2,73 (т, J=8,1 Гц, 2H); 3,10 (т, J=8,1 Гц, 2H); 3,20-3,36 (м частково маскований, 2H); 3,58 (м, 4H); 4,17 (кв, J=7,1 Гц, 2H); 6,99 (шир.м, 1H); 7,42 (дд, J=8,3 і 2,0 Гц, 1H); 7,54 (д, J=8,3 Гц, 1H); 8,02 (д, J=2,0 Гц, 1H); 11,14 (уш.м, 1H)

Приклад 39:

50 N-[6-({6-[(2-метоксіетил)аміно][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл]-4-(морфолін-4-іл)бутанамід

а) N-[6-({6-[(2-метоксіетил)аміно][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл]-4-(морфолін-4-іл)бутанамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 446 мг 4-(морфолін-4-іл)-N-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)бутанаміду, 8 см<sup>3</sup> етанолу, 6 мг дигідрофосфату калію в 0,8 см<sup>3</sup> води, 570 мг DL-дитіотреїтолу і 280 мг 3-хлор-N-(2-метоксіетил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-аміну. Одержують 160 мг N-[6-({6-[(2-метоксіетил)аміно][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл]-4-(морфолін-4-іл)бутанаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 177°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: MH<sup>+</sup>=529<sup>+</sup>; MH<sup>-</sup>=527-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,79 (шир.м, 2H); 2,22-2,58 (шир.м частково маскований, 8H); 3,18 (с, 3H); 3,23-3,58 (шир.м частково маскований, 8H); 6,87 (д, J=10,0 Гц, 1H); 7,43 (дд, J=8,5 і 2,1 Гц, 1H); 7,54 (шир.т, J=5,6 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,94 (д, J=10,0 Гц, 1H); 8,11 (д, J=2,1 Гц, 1H); 12,39 (уш.м, 1H)

5 Приклад 40:

N-[6-({6-[(2-метоксіетил)аміно][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл} сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл]-циклопропанкарбоксамід

а) N-[6-({6-[(2-метоксіетил)аміно][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл} сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл]-циклопропанкарбоксамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 605 мг 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-ілітіоанату, 13,5 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 11 мг дигідрофосфату калію в 1,3 см<sup>3</sup> води, 1,02 г DL-дитіотреїтолу і 500 мг 3-хлор-N-(2-метоксіетил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-аміну. Одержують 392 мг N-[6-({6-[(2-метоксіетил)аміно][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл]-циклопропанкарбоксаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 212°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=442+; МН-=440-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 0,95 (м, 4H); 1,99 (м, 1H); 3,15 (с, 3H); 3,24-3,38 (м частково маскований, 4H); 6,86 (д, J=10,0 Гц, 1H); 7,43 (дд, J=8,5 і 2,0 Гц, 1H); 7,53 (шир.т, J=5,6 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,94 (д, J=10,0 Гц, 1H); 8,09 (д, J=2,0 Гц, 1H); 12,67 (шир.с, 1H)

Приклад 41:

N-(6-({6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетамід

25 N-(6-({6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 18b, але виходячи з 273 мг 6-({6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-аміну в 2 см<sup>3</sup> піридину і 1 см<sup>3</sup> оцтового ангідриду після реакції при 60°C протягом 4 годин. Одержують 207 мг N-(6-({6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-ацетаміду у вигляді твердого бежевого продукту, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: >255°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=437+; МН-=435-

35 Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 2,19 (с, 3H); 7,40 (т, J=9,0 Гц, 2H); 7,57 (дд, J=8,5 і 2,1 Гц, 1H); 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H); 8,03 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,06-8,15 (дд, J=9,0 і 5,5 Гц, 2H); 8,23 (д, J=2,1 Гц, 1H); 8,52 (д, J=9,8 Гц, 1H); 12,39 (шир.с, 1H)

Приклад 42:

1-(6-({6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-оксидоморфолін-4-іл)етил]карбамід

40 а) 1-(6-({6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-оксидоморфолін-4-іл)етил]карбамід може бути одержаний таким чином:

До суміші 200 мг 1-(6-({6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбаміду в 5 см<sup>3</sup> оцтової кислоти при 20°C додають 116 мг періодату натрію в 0,5 см<sup>3</sup> води. Після витримання протягом ночі осад відфільтровують. Одержаний білий порошок являє собою суміш, що містить окислений продукт і вихідний продукт. Цю суміш обробляють 10 см<sup>3</sup> оцтової кислоти зі 155 мг періодату натрію, розчиненого в 1 см<sup>3</sup> води. Суміш залишають при перемішуванні протягом ночі при температурі 20°C. Осад відфільтровують, потім послідовно промивають діізопропіловим ефіром і діетиловим ефіром. Одержують 155 мг 1-(6-({6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-оксидоморфолін-4-іл)етил]карбаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 190°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=567+; МН-=565-

55 Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 3,49-4,07 (м, 12H); 7,41 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,53 (д, J=8,5 і 2,0 Гц, 1H); 7,55 (м маскований, 1H); 7,61 (д, J=8,5 Гц, 1H); 8,03 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,12 (дд, J=8,8 і 5,4 Гц, 2H); 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,51 (д, J=9,8 Гц, 1H); 11,29 (уш.м, 1H)

Приклад 43:

6-({6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл} сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-амін

а) 6-{{6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл] сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-амін може бути одержаний таким чином:

У колбу для мікрохвильового опромінення, забезпечену магнітною мішалкою, вводять при 20°C 280 мг 1-(6-сульфанілбензотіазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетил)карбаміду, 2 см<sup>3</sup> диметилсульфоксиду і 240 мг карбонату калію. Одержану суспензію перемішують протягом 5 хвилин, потім додають 200 мг 3-хлор-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину. Реакційну суміш нагрівають в мікрохвильовій печі протягом 10 хвилин при 190°C, потім виливають в 100 см<sup>3</sup> води. Одержану суміш перемішують протягом 30 хвилин на холододу. Тверду речовину відфільтровують, промивають 3×100 см<sup>3</sup> води, потім центрифугують. Одержаний порошок каштанового кольору очищують хроматографією на силікагелі (елюент дихлорметан/метанол/гідроксид амонію 95/5/0,5). Додають невелику кількість метанолу і розчину хлористоводневої кислоти в діоксані до фракцій, що містять цільовий продукт (для поліпшення розчинності). Фракції об'єднують і упарюють при зниженому тиску. Одержане масло обробляють 20 см<sup>3</sup> водного насиченого розчину гідрокарбонату (рН 8-9). Осад, що виділився, відфільтровують, потім промивають 3×20 см<sup>3</sup> води і сушать у вакуумі. Одержують 120 мг 6-{{6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді твердої речовини ясно-каштанового кольору.

Т.плавлення: >264°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS ZQ: МН+=381+; МН-=379-

Спектр 1Н ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ м.ч.: 3,94 (с, 3Н); 7,30 (д, J=8,3 Гц, 1Н); 7,44 (дд, J=8,3 і 2,0 Гц, 1Н); 7,63 (шир.с, 2Н); 7,73 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1Н); 8,11 (с, 1Н); 8,37 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 8,49 (с, 1Н)

б) 3-хлор-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин може бути одержаний таким чином:

До суміші 0,5 г 3,6-дихлор-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину, що випускається в продаж, в 15 см<sup>3</sup> 1,2-диметоксигетану додають 0,61 г 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу і 5,3 см<sup>3</sup> 1Н водного розчину гідроксиду натрію. Реакційну суміш перемішують при температурі близько 20°C протягом 30 хвилин, а потім додають 92 мг дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію. Реакційну суміш перемішують при 65°C протягом 30 хвилин, потім доводять до температури близько 20°C і виливають в 20 см<sup>3</sup> води. Одержану суміш екстрагують 3×100 см<sup>3</sup> дихлорметану і об'єднані органічні фази промивають 2×100 см<sup>3</sup> насиченим водним розчином хлориду натрію. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і упарюють при зниженому тиску. Одержують порошок жовтого кольору, який очищують хроматографією на силікагелі (елюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2). Одержують 0,2 г 3-хлор-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*] піридазину у вигляді бежевого порошку, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS ZQ: МН+=235+;

Спектр 1Н ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ м.ч.: 3,94 (с, 3Н); 7,79 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 8,17 (с, 1Н); 8,40 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 8,57 (с, 1Н)

Приклад 44:

1-(6-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл] сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід

а) 1-(6-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл] сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід може бути одержаний таким чином:

Суміш 209 мг 1-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл] сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетил)карбаміду і 241 мг цинку в 7 см<sup>3</sup> оцтової кислоти перемішують при 20°C протягом 1,5 години, потім нагрівають при 50°C протягом 3,5 години. Додають 241 мг цинку і залишають на 1 годину при температурі 50°C. Після перемішування протягом ночі при 20°C додають гідроксид амонію для доведення рН реакційної суміші до лужного значення. Цю суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, потім сольовим розчином, і, нарешті, сушать над сульфатом магнію і упарюють досуха у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на картриджі Мерка з 25 г діоксиду кремнію, 15-40 мкм, в осадженому твердому шарі, елюючи сумішшю дихлорметан/(дихлорметан: 38/метанол: 17)гідроксид амонію: 2) 9/1. Одержують 48 мг 1-(6-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбаміду у вигляді твердого продукту білого кольору, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 249,4°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=553+; МН-=551-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 2,41 (м, 6H); 3,18 (с, 4H); 3,29 (м частково маскований, 2H); 3,59 (м, 4H); 6,79 (шир.м, 1H); 7,34 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,49 (дд, J=8,4 і 2,1 Гц, 1H); 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,95 (дд, J=8,8 і 5,4 Гц, 2H); 8,11 (шир.с, 1H); 10,99 (уш.м, 1H)

Приклад 45:

5 Етил-{6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамат

а) Етил-{6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 33, але виходячи з 150 мг 6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-аміну і 0,42 см<sup>3</sup> етилхлоркарбонату в суміші 1,5 см<sup>3</sup> піридину і 3 см<sup>3</sup> дихлорметану, після реакції протягом 6 годин при 20°C. Одержують 62 мг етил-{6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамату у вигляді твердої речовини білого кольору, яка має наступні характеристики:

Т.плавлення >260°C

15 Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=403+; МН-=401-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H); 3,89 (с, 3H); 4,24 (кв, J=7,1 Гц, 2H); 7,09 (д, J=9,8 Гц, 1H); 7,53 (дд, J=8,6 і 2,0 Гц, 1H); 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H); 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,29 (д, J=9,8 Гц, 1H); 12,09 (уш.м, 1H)

б) 6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-амін може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 2,25 г 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілітіоанату (що випускається в продаж), 100 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 50 мг дигідрофосфату калію в 0,5 см<sup>3</sup> води, 5,1 г DL-дитіотреїтолу і 2 г 3-хлор-6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину. Одержують 1,59 г 6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=331+; МН-=329-

Приклад 46:

3-Метоксипропіл-{6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамат

а) 3-метоксипропіл-{6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 489 мг 3-метоксипропіл-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, 15 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 20 мг дигідрофосфату калію в 0,5 см<sup>3</sup> води, 926 мг DL-дитіотреїтолу і 185 мг 3-хлор-6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину, після проведення реакції протягом 40 годин при температурі кипіння із зворотним холодильником. Одержують 54 мг 3-метоксипропіл-{6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамату у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 145°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=447+; МН-=445-

б) 3-метоксипропіл-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 35, але виходячи з 2 г фенол-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, 0,64 см<sup>3</sup> 3-метокси-1-пропанолу і 0,47 см<sup>3</sup> триетиламіну в 20 см<sup>3</sup> тетрагідрофурану. Одержують 1,02 г 3-метоксипропіл-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді твердого білого продукту, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD:  
Час втримання Т<sub>г</sub> (хв)= 0,86;  
МН+=324+; [МН-О<sub>2</sub>С<sub>4</sub>Н<sub>8</sub>]+ = 234+ (основа піка)  
МН-=322-

Приклад 47:

3-метоксипропіл-{6-[(2-метоксіетил)аміно][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамат

а) 3-метоксипропіл-{6-[(2-метоксіетил)аміно][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 500 мг 3-метоксипропіл-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, 9,6 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 8 мг дигідрофосфату калію в 0,95 см<sup>3</sup> води, 715 мг DL-дитіотреїтолу і 387 мг 3-хлор-N-(2-метоксіетил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-6-аміну, після проведення реакції протягом 18 годин при температурі кипіння із зворотним холодильником.



Одержують 128 мг 3-метоксипропіл-[6-((6-((2-метоксіетил) аміно)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл] карбамату у вигляді білого твердого продукту, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 219°C (по Кофлеру)

5 Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=490+; МН-=488-  
Спектр 1Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,88 (м, 2Н); 3,16 (с, 3Н); 3,24 (с, 3Н); 3,27-3,36 (м частково маскований, 4Н); 3,42 (т, J=6,2 Гц, 2Н); 4,24 (т, J=6,6 Гц, 2Н); 6,87 (д, J=9,9 Гц, 1Н); 7,41 (дд, J=8,3 і 2,0 Гц, 1Н); 7,54 (шир.т, J=5,0 Гц, 1Н); 7,63 (д, J=8,3 Гц, 1Н); 7,94 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 8,09 (д, J=2,0 Гц, 1Н); 12,08 (уш.м, 1Н)

10 Приклад 48:

1-[6-((6-(2-метоксіетил)аміно[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл) сульфанил)-1,3-бензотіазол-2-іл]-3-[2-(піролідін-1-іл)етил]карбамід

а) 1-[6-((6-(2-метоксіетил)аміно[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл) сульфанил)-1,3-бензотіазол-2-іл]-3-[2-(піролідін-1-іл)етил]карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 500 мг 1-[2-(піролідін-1-іл)етил]-3-(6-сульфанил-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду, 9,6 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 8 мг дигідрофосфату калію в 0,95 см<sup>3</sup> води, 718 мг DL-дитіотреїтолу і 389 мг 3-хлор-N-(2-метоксіетил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-аміну. Одержують 294 мг 1-[6-((6-(2-метоксіетил)аміно[1,2,4]триазоло[4,3-b] піридазин-3-іл)сульфанил)-1,3-бензотіазол-2-іл]-3-[2-(піролідін-1-іл)етил] карбаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 138°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=514+; [МН-C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O]+=374+ (основа піка); МН-=512-

25 Спектр 1Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,70 (м, 4Н); 2,44-2,56 (м частково маскований, 6Н); 3,18 (с, 3Н); 3,23-3,38 (м частково маскований, 6Н); 6,81 (шир.т, J=5,4 Гц, 1Н); 6,86 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 7,38 (дд, J=8,6 і 2,0 Гц, 1Н); 7,53 (м частково маскований, 1Н); 7,54 (д, J=8,6 Гц, 1Н); 7,93 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1Н); 10,77 (уш.м, 1Н)

б) 1-[2-(піролідін-1-іл)етил]-3-(6-сульфанил-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 1b, але виходячи з 1,7 г 2-((2-(піролідін-1-іл))[етил]карбамоїл)аміно)-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату, 62 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 25 мг дигідрофосфату калію в 6,5 см<sup>3</sup> води і 2,35 г DL-дитіотреїтолу. Одержують 1,04 г 1-[2-(піролідін-1-іл)етил]-3-(6-сульфанил-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду у вигляді кремового порошку, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD:

35 Час втримання Т<sub>г</sub> (хв)=0,52;

МН+=323+; МН-=321-

40 с) 2-((2-(піролідін-1-іл))[етил]карбамоїл)аміно)-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 9с, але виходячи з 2 г фенілового ефіру (6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, 60 см<sup>3</sup> тетрагідрофурану і 0,852 см<sup>3</sup> N-(2-аміноетил)піролідину. Одержують 1,7 г 2-((2-(піролідін-1-іл))[етил]карбамоїл)аміно)-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату і його відповідного дисульфїду у вигляді порошку жовтого кольору. Цю суміш використовують як є.

Приклад 49:

45 1-[6-((6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфанил)-1,3-бензотіазол-2-іл]-3-[2-(піролідін-1-іл)етил]карбамід

а) 1-[6-((6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфанил)-1,3-бензотіазол-2-іл]-3-[2-(піролідін-1-іл)етил]карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 547 мг 1-[2-(піролідін-1-іл)етил]-3-(6-сульфанил-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду, 25 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 8 мг дигідрофосфату калію в 0,2 см<sup>3</sup> води, 787 мг DL-дитіотреїтолу і 313 мг 3-хлор-6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину. Одержують 189 мг 1-[6-((6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл) сульфанил)-1,3-бензотіазол-2-іл]-3-[2-(піролідін-1-іл)етил]карбаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 224°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=471+; МН-=469-

55 Спектр 1Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,70 (м, 4Н); 2,44-2,57 (м частково маскований, 6Н); 3,27 (м частково маскований, 2Н); 3,90 (с, 3Н); 6,81 (шир.м, 1Н); 7,09 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 7,50 (дд, J=8,6 і 2,0 Гц, 1Н); 7,57 (д, J=8,6 Гц, 1Н); 8,14 (д, J=2,0 Гц, 1Н); 8,28 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 10,79 (уш.м, 1Н)

Приклад 50:

60 6-((6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфанил)-1,3-бензотіазол-2-іламін

а) 6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іламін може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 587 мг 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанату (що випускається в продаж), 20 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 13 мг дигідрофосфату калію в 0,2 см<sup>3</sup> води, 1,31 г DL-дитіотреїтолу і 562 мг 3-хлор-6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину. Одержують 783 мг 6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іламіну у вигляді білуватого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 240°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=345+; МН-=343-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,33 (т, J=7,0 Гц, 3H); 4,31 (кв, J=7,0 Гц, 2H); 7,05 (д, J=9,8 Гц, 1H); 7,29 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,38 (дд, J=8,3 і 2,0 Гц, 1H); 7,63 (шир.с, 2H); 7,92 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,25 (д, J=9,8 Гц, 1H)

Приклад 51:

2-метилпропан-2-іл-(6-[(6-(4-хлор-2-гідроксибутокс)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат

а) 2-метилпропан-2-іл-(6-[(6-(4-хлор-2-гідроксибутокс)[1,2,4] триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 307 мг 1,1-диметилетил-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, 8 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 8 мг дигідрофосфату калію в 0,8 см<sup>3</sup> води, 462 г DL-дитіотреїтолу і 241 мг 3-хлор-6-(оксетан-2-ілметокси)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*] піридазину. Одержують 116 мг 2-метилпропан-2-іл-(6-[(6-(4-хлор-2-гідроксибутокс)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді білого твердого продукту, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 206°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=523+; МН-=521-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,50 (с, 9H); 1,85 (м, 2H); 3,71 (с, 2H); 3,98 (м, 1H); 4,12 (м, 2H); 5,20 (д, J=5,5 Гц, 1H); 7,09 (д, J=9,9 Гц, 1H); 7,49 (дд, J=8,5 і 1,9 Гц, 1H); 7,63 (д, J=8,5 Гц, 1H); 8,15 (д, J=1,9 Гц, 1H); 8,29 (д, J=9,9 Гц, 1H); 11,83 (уш.м, 1H)

Приклад 52:

2-метилпропан-2-іл-(6-[(6-[3-хлор-2-(гідроксиметил)-2-метилпропокси] [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3- бензотіазол-2-іл)карбамат

а) 2-метилпропан-2-іл-(6-[(6-[3-хлор-2-(гідроксиметил)-2-метилпропокси] [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 307 мг 1,1-диметилетил-(6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату, 8 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 8 мг дигідрофосфату калію в 0,8 см<sup>3</sup> води, 462 мг DL-дитіотреїтолу і 254 мг 3-хлор-6-[(3-метилоксетан-3-іл)метокси] [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину. Одержують 98 мг 2-метилпропан-2-іла-(6-[(6-[3-хлор-2-(гідроксиметил)-2-метилпропокси][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату у вигляді білого твердого продукту, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 180,6°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=537+; МН-=535-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ м.ч.: 0,98 (с, 3H); 1,51 (с, 9H); 3,39 (м, 2H); 3,63 (м, 2H); 4,06 (м, 2H); 4,87 (т, J=5,5 Гц, 1H); 7,10 (д, J=9,9 Гц, 1H); 7,52 (дд, J=8,4 і 2,1 Гц, 1H); 7,63 (д, J=8,4 Гц, 1H); 8,14 (д, J=2,1 Гц, 1H); 8,29 (д, J=9,9 Гц, 1H); 11,82 (уш.м, 1H)

б) 3-хлор-6-[(3-метилоксетан-3-іл)метокси][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 34b, але виходячи з 1,51 г 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину (що випускається в продаж), 0,90 см<sup>3</sup> (3-метилоксетан-3-іл)метанолу і 1,1 г карбонату калію в 16 см<sup>3</sup> N, N-диметилформаміду, після нагрівання при 100°C протягом 6 годин, потім витримання при 20°C протягом ночі. Одержують 1,42 г 3-хлор-6-[(3-метилоксетан-3-іл)метокси][1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину у вигляді твердої речовини білого кольору, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD:

Час втримання T<sub>r</sub> (хв)= 2,7;

МН+=255+;

Приклад 53:

6-[(6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-амін

а) 6-[(6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-амін може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 416 мг 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанату (що випускається в продаж), 23 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу,

9,3 мг дигідрофосфату калію в 0,22 см<sup>3</sup> води, 930 мг DL-дитіотреїтолу і 413 мг 3-хлор-6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину. Одержують 242 мг 6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

5 Т.плавлення: >255°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=395+; МН-=393-

Спектр 1H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-*d*6), δ м.ч.: 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,43 (дд, J=8,5 і 2,0 Гц, 1H); 7,46 (м частково маскований, 1H); 7,57-7,67 (м, 3H); 7,84 (ддд, J=10,5 і 2,6 і 1,7 Гц, 1H); 7,91 (шир.д, J=8,1 Гц, 1H); 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,04 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,52 (д, J=9,8 Гц, 1H)

10 б) 3-хлор-6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17с, але виходячи з 820 мг 3-фторфенілборонової кислоти, 1,84 г октагідрату гідроксиду барію, 0,43 г [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) в комплексі з дихлорметаном (1:1) і 1 г 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину, що випускається в продаж, в 8 см<sup>3</sup> дегазованого N, N-диметилформаміду і 1,96 см<sup>3</sup> води, після нагрівання при температурі 80°C протягом 1,5 години. Одержують 506 мг 3-хлор-6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину у вигляді бежевого порошку, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD:

Час втримання Т<sub>г</sub> (хв)=0,81;

20 МН+=249+

Приклад 54:

6-{{6-(3-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-амін

25 а) 6-{{6-(3-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-амін може бути одержаний способом, аналогічним способу, описаному в прикладі 44, але виходячи з 300 мг 6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-аміну і 1,49 мг цинку в 40 см<sup>3</sup> крижаної оцтової кислоти після проведення реакції протягом 3 годин при 50°C. Одержують 125 мг 6-{{6-(3-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді твердого білого продукту, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: >255°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=397+; МН-=395-

35 Спектр 1H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-*d*6), δ м.ч.: 3,17 (с, 4H); 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,40 (дд, J=8,4 і 2,0 Гц, 1H); 7,43 (м частково маскований, 1H); 7,56 (тд, J=8,0 і 6,0 Гц, 1H); 7,62-7,70 (м, 3H); 7,73 (шир.д, J=8,0 Гц, 1H); 7,93 (д, J=2,0 Гц, 1H)

Приклад 55:

Н-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-морфолін-4-карбоксамід

40 а) Н-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-морфолін-4-карбоксамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 640 мг 2-[(морфолін-4-ілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату, 20 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 10 мг дигідрофосфату калію в 0,5 см<sup>3</sup> води, 926 мг DL-дитіотреїтолу і 496 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину. Одержують 133 мг Н-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-морфолін-4-карбоксаміду у вигляді твердого білого продукту, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: >255°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=508+; МН-=506-

50 Спектр 1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*6), δ м.ч.: 3,49-3,63 (м, 8H); 7,41 (т, J=9,0 Гц, 2H); 7,52-7,56 (шир.м, 2H); 8,02 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,08-8,15 (м маскований, 1H); 8,11 (дд, J=9,0 і 5,3 Гц, 2H); 8,50 (д, J=9,8 Гц, 1H); 11,52 (уш.м, 1H)

55 б) 2-[(морфолін-4-ілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанат може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 9с, але виходячи з 2,29 г фенілового ефіру (6-тіоціанат-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамату в 70 см<sup>3</sup> тетрагідрофурану і 0,6 см<sup>3</sup> морфоліну, після проведення реакції протягом 4 годин при 50°C. Одержують 2,11 г 2-[(морфолін-4-ілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату у вигляді твердого білого продукту, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS ZQ:

Час втримання Т<sub>г</sub> (хв)=3,42;

[M+H]<sup>+</sup>: m/z 321; [M-H]<sup>-</sup>: m/z 319

60 Приклад 56:

6-[[6-(2-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-амін

а) 6-[[6-(2-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-амін може бути одержаний способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 167 мг 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанату (що випускається в продаж), суміші 5 см<sup>3</sup> етанолу і 5 см<sup>3</sup> дегазованого тетрагідрофурану, 3,71 мг дигідрофосфату калію в 0,1 см<sup>3</sup> води, 372 мг DL-дитіотреїтолу і 200 мг 3-хлор-6-(2-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину. Одержують 169 мг 6-[[6-(2-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: >255°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=395+; МН-=393-

Спектр 1Н ЯМР: (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1Н); 7,36-7,50 (м, 3Н); 7,61-7,76 (м, 5Н); 7,95 (д, J=2,0 Гц, 1Н); 8,49 (д, J=9,8 Гц, 1Н)

б) 3-хлор-6-(2-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 17с, але виходячи з 820 мг 2-фторфенілборонової кислоти, 1,84 г октагідрату гідроксиду барію, 0,43 г [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) в комплексі з дихлорметаном (1:1) і 1 г 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину, що випускається в продаж, в 8 см<sup>3</sup> дегазованого N, N-диметилформаміду і 1,96 см<sup>3</sup> води, після нагрівання при температурі 80°C протягом 4,5 години. Одержують 416 мг 3-хлор-6-(2-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину у вигляді бежовий кристалів, які мають наступні характеристики:

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD:

Час втримання Т<sub>г</sub> (хв)=0,77;

МН+=249+

Приклад 57:

N-(2-метоксіетил)-3-((2-((2-метилбутил)аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл)сульфаніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-амін

а) N-(2-метоксіетил)-3-((2-((2-метилбутил)аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл)сульфаніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-амін може бути одержаний таким чином:

До розчину 400 мг 2-бром-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанату в 7 см<sup>3</sup> тетрагідрофурану додають 0,523 см<sup>3</sup> 2-метилбутиламіна. Після витримування при 20°C протягом 2 годин суспензію упарюють досуха у вакуумі. До реакційного залишку, обробленого 18 см<sup>3</sup> етанолу, додають 8 мг дигідрофосфату калію в 1,8 см<sup>3</sup> води і 684 мг DL-дитіотреїтолу. Суміш нагрівають при 80°C протягом 2 годин, потім додають 170 мг 3-хлор-N-(2-метоксіетил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-аміну (24b) і реакцію продовжують при нагріванні 18 годин, потім реакційне середовище упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують в осадженому твердому шарі на колонці Biotage Quad Si 25 (KP-SIL, 60A; 32-63 мкм), елюючи градієнтом дихлорметан/(дихлорметан: 38/метанол: 17/гідроксид амонію: 2) від 95/5 до 92/8. Одержують 116 мг N-(2-метоксіетил)-3-((2-((2-метилбутил)аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл)сульфаніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-аміну у вигляді порошку блідо-жовтого кольору, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: клейкий при 84°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=444+; МН-=442-

Спектр 1Н ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 0,87 (д, J=7,5 Гц, 3Н); 0,89 (д, J=6,9 Гц, 3Н); 1,14 (м, 1Н); 1,42 (м, 1Н); 1,67 (м, 1Н); 3,07-3,42 (м частково маскований, 6Н); 3,21 (с, 3Н); 6,85 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 7,30 (д, J=1,3 Гц, 2Н); 7,52 (шир.т, J=5,4 Гц, 1Н); 7,83 (т, J=1,3 Гц, 1Н); 7,91 (д, J=9,8 Гц, 1Н); 8,13 (шир.т, J=5,5 Гц, 1Н)

б) 2-бром-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанат може бути одержаний таким чином:

Суміш 6,5 г броміду міді(I) в 666 см<sup>3</sup> ацетонітрилу продувають аргонном протягом 5 хвилин. Розчин охолоджують до 0-5°C, потім додають 4,3 см<sup>3</sup> трет-бутилнітрилу. Вводять порціями при 0°C 5 г 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанату (що випускається в продаж). Реакційне середовище перемішують 3 години при 20°C і упарюють у вакуумі досуха. Залишок обробляють етилацетатом, потім промивають насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і упарюють у вакуумі досуха. Одержують 5,05 г 2-бром-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанату у вигляді золотисто-жовтого порошку, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=271, 273+; МН-=481, 483-

Приклад 58:

N-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-метоксипропанамід

а) N-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-метоксипропанамід може бути одержаний таким чином:

До дегазованого розчину 443 мг 2-[(3-метоксипропаноїл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату в 10 см<sup>3</sup> етанолу і 10 см<sup>3</sup> терагідрофурану додають 7 мг дигідрофосфату калію в 0,2 см<sup>3</sup> води і 699 мг DL-дитіотреїтолу. Реакцію проводять 15 хвилин з нагріванням при температурі 80°C, потім додають 301 мг 3-хлор-6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину і реакцію продовжують при нагріванні ще 24 години. Потім реакційне середовище упарюють у вакуумі досуха. Залишок обробляють 20 см<sup>3</sup> етанолу і додають 57 мг боргїдриду натрію і кип'ятять із зворотним холодильником 18 годин. Реакційне середовище упарюють при зниженому тиску. Залишок хроматографують в осадженому твердому шарі на колонці Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63 мкм), елюючи з градієнтом від 100% дихлорметану до дихлорметан/метанол 97/3. Одержують 268 мг N-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}-3-метоксипропанамід у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 202°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=431+; МН-=429-

Спектр 1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H); 2,73 (т, J=6,1 Гц, 2H); 3,24 (с, 3H); 3,65 (т, J=6,1 Гц, 2H); 4,27 (кв, J=7,1 Гц, 2H); 7,07 (д, J=9,8 Гц, 1H); 7,52 (дд, J=8,6 і 2,0 Гц, 1H); 7,70 (д, J=8,6 Гц, 1H); 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,28 (д, J=9,8 Гц, 1H); 12,41 (уш.м, 1H)

б) 2-[(3-метоксипропаноїл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанат може бути одержаний способом, аналогічним способу, описаному в прикладі 18b, але виходячи з 2,1 г 2-аміно-6-тіоціанатобензотіазолу, що випускається в продаж, і 1,2 см<sup>3</sup> хлорангїдриду 3-метоксипропаноїлової кислоти в 10 см<sup>3</sup> піридину і 10 см<sup>3</sup> дихлорметану, після 2,5 годин реакції при 20°C. Одержують 2,25 г 2-[(3-метоксипропаноїл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-ілтїоціанату у вигляді твердої речовини оранжевого кольору, яка має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD:

Час втримання Tr (хв)=0,77;

МН+= 294+; [М-Н]= 292-

Приклад 59:

1-циклопропіл-3-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамід

а) 1-циклопропіл-3-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 9с, але виходячи з 71 мг феніл-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамату в 5 см<sup>3</sup> ТГФ в присутності 0,063 см<sup>3</sup> триетиламіну і 0,021 см<sup>3</sup> циклопропіламіну, і здійснюючи реакцію при 60°C протягом 4,5 годин. Реакційний залишок хроматографують в осадженому твердому шарі на колонці Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63 мкм), елюючи градієнтом дихлорметан/метанол від 99/1 до 96/4. Одержують 54 мг 1-циклопропіл-3-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбаміду у вигляді порошку білого кольору, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 214°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=428+; МН-=426-

Спектр 1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 0,48 (м, 2H); 0,67 (м, 2H); 1,29 (т, J=7,0 Гц, 3H); 2,61 (м, 1H); 4,29 (кв, J=7,0 Гц, 2H); 6,95 (уш.м, 1H); 7,06 (д, J=9,8 Гц, 1H); 7,46 (дд, J=8,6 і 2,0 Гц, 1H); 7,57 (д, J=8,6 Гц, 1H); 8,12 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,27 (д, J=9,8 Гц, 1H); 10,62 (уш.м, 1H)

б) феніл-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамат може бути одержаний способом, аналогічним способу, описаному в прикладі 9d, але використовуючи піридин як основу і розчинник і виходячи з 294 мг 6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-аміну і 0,42 см<sup>3</sup> фенілхлоркарбонату в 10 см<sup>3</sup> піридину, здійснюючи взаємодію протягом 5 годин при 20°C. Одержують 202 мг феніл-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамату у вигляді порошку білого кольору, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=465+; МН-=463-

Приклад 60:

N-(6-{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксамід

а) N-(6-{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксамід може бути одержаний способом, аналогічним способу, описаному в прикладі 18b, але виходячи з 591 мг 6-{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл}сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-аміну в 3 см<sup>3</sup> піридину з використанням 0,46 см<sup>3</sup> хлорангїдриду

циклопропанкарбонової кислоти. Після взаємодії протягом 5 годин при 20°C додають воду і осад центрифугують, промивають водою і ефіром. Після хроматографії осаду на діоксиді кремнію одержують 201 мг N-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл) циклопропанкарбоксаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: >255°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=463+; МН-=461-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 0,92-0,98 (м, 4H); 1,98 (м, 1H); 7,40 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,57 (дд, J=8,6 і 2,0 Гц, 1H); 7,71 (д, J=8,6 Гц, 2H); 8,03 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,10 (дд, J=8,8 і 5,4 Гц, 2H); 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,51 (д, J=9,8 Гц, 1H); 12,67 (уш.м, 1H)

Приклад 61:

N-(6-([6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксамід

а) N-(6-([6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксамід може бути одержаний способом, аналогічним способу, описаному в прикладі 44, але виходячи з 162 мг N-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксаміду в 5 см<sup>3</sup> оцтової кислоти і 690 мг цинку, здійснюючи реакцію протягом 24 годин при 50°C. Одержують 143 мг N-(6-([6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксаміду у вигляді твердого білого продукту, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 185°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=465+; МН-=463-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 0,96 (м, 4H); 2,0 (м, 1H); 3,19 (с, 4H); 7,33 (т, J=8,9 Гц, 2H); 7,57 (дд, J=8,6 і 2,0 Гц, 1H); 7,73 (д, J=8,6 Гц, 1H); 7,94 (дд, J=8,9 і 5,5 Гц, 2H); 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H); 12,69 (уш.м, 1H)

Приклад 62;

3-[(2-аміно-1,3-бензотіазол-6-іл)сульфаніл]-N-циклогексил[1,2,4] триазоло[4,3-b]піридазин-6-амін

а) 3-[(2-аміно-1,3-бензотіазол-6-іл)сульфаніл]-N-циклогексил[1,2,4] триазоло[4,3-b]піридазин-6-амін може бути одержаний способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 500 мг 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанату (що випускається в продаж), суміші 10 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 12 мг дигідрофосфату калію в 1 см<sup>3</sup> води, 1,12 г DL-дитіотреїтолу і 607 мг 3-хлор-N-циклогексил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-аміну. Одержують 768 мг 3-[(2-аміно-1,3-бензотіазол-6-іл)сульфаніл]-N-циклогексил[1,2,4]триазоло[4,3-b] піридазин-6-аміну у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 215°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=398+; [М+2Н+СН<sub>3</sub>СN]<sup>+</sup>=220; МН-=396-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,06-1,34 (м, 5H); 1,58 (м, 1H); 1,66 (м, 2H); 1,81 (м, 2H); 3,44 (м, 1H); 6,83 (д, J=9,8 Гц, 1H); 7,29-7,40 (м, 3H); 7,84 (д, J=1,7 Гц, 1H); 7,92 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,53 (уш.м, 2H)

б) 3-хлор-N-циклогексил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-амін може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 16b, але виходячи з 5 г 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину, 50 см<sup>3</sup> N, N-диметилформаміду, 3,4 см<sup>3</sup> циклогексиламіну і 11,22 см<sup>3</sup> триетиламіну, і здійснюючи реакцію протягом 20 годин при температурі 20°C і протягом 4 годин при температурі 50°C з подальшим осадженням продукту додаванням води. Одержують 4,45 г 3-хлор-N-циклогексил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-6-аміну, шляхом осадження у воді, у вигляді порошку біло-жовтого кольору, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=252+; МН-=250-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,13-1,43 (м, 5H); 1,60 (м, 1H); 1,73 (м, 2H); 1,99 (м, 2H); 3,66 (м, 1H); 6,86 (д, J=9,9 Гц, 1H); 7,42 (д, J=7,1 Гц, 1H); 7,91 (д, J=9,9 Гц, 1H)

Приклад 63:

6-([6-(циклогексилокси)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-амін

а) 6-([6-(циклогексилокси)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-амін може бути одержаний способом, описаним в прикладі 17а, але виходячи з 149 мг 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілітіоціанату (що випускається в продаж), 20 см<sup>3</sup> дегазованого етанолу, 4 мг дигідрофосфату калію в 0,2 см<sup>3</sup> води, 333 мг DL-дитіотреїтолу і 182 мг 3-хлор-6-

(циклогексилокси)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину. Одержують 130 мг 6-{{6-(циклогексилокси)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді порошку жовтуватого кольору, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: >260°C (по Кофлеру)

5 Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD:  $MH^+ m/z=399^+$ ;  $MH^-=397^-$

Спектр  $^1H$  ЯМР: (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$  м.ч.: 1,18-1,47 (м, 5H); 1,54 (м, 1H); 1,67 (м, 2H); 1,88 (м, 2H); 4,76 (м, 1H); 7,01 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H); 7,23-7,32 (м, 2H); 7,60 (шир.с, 2H); 7,81 (шир.с, 1H); 8,25 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H)

10 б) 3-хлор-6-(циклогексилокси)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин може бути одержаний таким чином:

До розчину 530 мг циклогексанолу в 5  $cm^3$  тетрагідрофурану при 0°C в атмосфері аргону додають 106 мг 60%-го гідриду натрію в маслі. Після перемішування протягом 15 хвилин додають 500 мг 3,6-дихлор[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину (що випускається в продаж). Суспензію каштанового кольору перемішують протягом 24 годин для поступового підйому температури до 20°C. Реакційне середовище виливають у воду і одержану суміш екстрагують етилацетатом. Після упарювання досуха у вакуумі одержують порошок каштанового кольору, який промивають ефіром. Фільтрат упарюють досуха і маслянистий жовтий залишок хроматографують на Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60 Å; 32-63 мкм), елюючи з градієнтом від 100% дихлорметану до дихлорметан/метанол 95/5. Одержують 184 мг 3-хлор-6-(циклогексилокси)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD:

$MH^+ = 253^+$

25 Спектр  $^1H$  ЯМР: (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$  м.ч.: 1,27-1,48 (м, 3H); 1,50-1,64 (м, 3H); 1,75 (м, 2H); 2,04 (м, 2H); 5,02 (м, 1H); 7,08 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H); 8,26 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H)

Приклад 64:

1-(6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід

30 а) 1-(6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 16а, але виходячи з 670 мг 3-хлор-6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину, 13,4  $cm^3$  дегазованого етанолу, 127 мг боргідриду натрію і 1,14 г 1-[2-(морфолін-4-іл)етил]-3-(6-сульфаніл-1,3-бензотіазол-2-іл)карбаміду. Одержують 135 мг 1-(6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбаміду у вигляді бежевого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: 251°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD:  $MH^+=551^+$ ;  $MH^-=549^-$

40 Спектр  $^1H$  ЯМР: (300 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$  м.ч.: 2,37-2,45 (м, 6H); 3,23-3,29 (м частково маскований, 2H); 3,59 (м, 4H); 6,79 (шир.м, 1H); 7,44 (м, 1H); 7,51 (дд,  $J=8,5$  і 2,0 Гц, 1H); 7,56-7,66 (м, 2H); 7,79 (дм,  $J=10,5$  Гц, 1H); 7,89 (дм,  $J=8,0$  Гц, 1H); 8,05 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H); 8,16 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H); 8,53 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H); 10,96 (уш.м, 1H)

Приклад 65:

N-(6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетамід

45 N-(6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетамід може бути одержаний згідно з способом, описаним в прикладі 18b, але виходячи з 100 мг 6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-аміну в 5  $cm^3$  піридину і 0,318  $cm^3$  оцтового ангідриду і здійснюючи реакцію при 50°C протягом 4 годин. Одержують 54 мг N-(6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: >255°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD:  $MH^+=437^+$ ;  $MH^-=435^-$

55 Спектр  $^1H$  ЯМР: (300 МГц,  $DMCO-d_6$ ),  $\delta$  м.ч.: 2,18 (с, 3H); 7,43 (м, 1H); 7,52-7,65 (м, 2H); 7,70 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H); 7,77 (ддд,  $J=10,3$  і 2,7 і 1,6 Гц, 1H); 7,88 (м, 1H); 8,05 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H); 8,23 (шир.д,  $J=2,0$  Гц, 1H); 8,54 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H); 12,38 (уш.м, 1H)

Приклад 66:

N-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-2-метилпропанамід

60 а) N-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-2-метилпропанамід може бути одержаний способом, аналогічним способу, описаному в

прикладі 18b, але виходячи з 560 мг 6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-аміну і 0,212 см<sup>3</sup> 2-метилпропаноїлхлориду в 3 см<sup>3</sup> піридину і здійснюючи реакцію протягом 24 годин при 20°C. Потім додають воду і перемішують 5 хвилин, потім осад центрифугують, промивають водою і сушать у вакуумі. Одержують після очищення на діоксиді кремнію 305 мг N-(6-{{6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-2-метилпропанаміду у вигляді твердого блідо-жовтого продукту, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: >255°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=465+; МН-=463-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 1,14 (д, J=6,8 Гц, 6H); 2,77 (м, 1H); 7,40 (т, J=9,0 Гц, 2H); 7,57 (дд, J=8,6 і 2,0 Гц, 1H); 7,71 (д, J=8,6 Гц, 1H); 8,03 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,10 (дд, J=9,0 і 5,4 Гц, 2H); 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H); 8,52 (д, J=9,8 Гц, 1H); 12,24 (шир.с, 1H)

Приклад 67:

N-(6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксамід

а) N-(6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксамід може бути одержаний способом, аналогічним способу, описаному в прикладі 18b, але виходячи з 100 мг 6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-аміну в 1 см<sup>3</sup> піридину з 0,028 см<sup>3</sup> хлорангідриду циклопропанкарбонової кислоти. Після проведення реакції протягом 3 годин при 20°C додають воду і осад, що випав, центрифугують, промивають водою і ефіром. Після хроматографії осаду на кремнієвому картриджі Biotage, одержують 51 мг N-(6-{{6-(3-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксаміду у вигляді білого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення: >255°C (Buchi B-545)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=463+; МН-=461-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 0,84-1,01 (м, 4H); 1,98 (м, 1H); 7,43 (тдд, J=8,5 і 2,6 і 1,0 Гц, 1H); 7,51-7,65 (м, 2H); 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,77 (ддд, J=10,4 і 2,6 і 1,7 Гц, 1H); 7,88 (ддд, J=7,8 і 1,7 і 1,0 Гц, 1H); 8,05 (д, J=9,8 Гц, 1H); 8,22 (шир.д, J=2,0 Гц, 1H); 8,54 (д, J=9,8 Гц, 1H); 12,68 (уш.м, 1H)

Приклад 68:

6-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-N-(2-метилбутил)-1,3-бензотіазол-2-амін

а) 6-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-N-(2-метилбутил)-1,3-бензотіазол-2-амін може бути одержаний таким чином:

До розчину 280 мг 2-бром-1,3-бензотіазол-6-ілтіоціанату в 7 см<sup>3</sup> тетрагідрофурану додають 0,366 см<sup>3</sup> 2-метилбутиламіну. Реакційне середовище перемішують 2 години при 20°C, потім суспензію упарюють у вакуумі досуха. Одержаний смолоподібний залишок бежовий-жовтого кольору обробляють 6 см<sup>3</sup> EtOH. Суспензію жовтого кольору дегазують аргонem протягом 10 хвилин при 20°C, потім додають 5 мг дигідрофосфату калію в 0,6 см<sup>3</sup> води з подальшим введенням 467 мг DL-дитіотреїтолу. Реакційне середовище кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 годин, потім додають 269 мг хлорпохідного. Після 18 годин кипіння із зворотним холодильником суміш упарюють у вакуумі. Смолоподібний залишок очищають в сухому осадженому шарі в колонці Biotage Quad 25M (KP-SIL, 60 Å, 32-63 мкм), елюючи градієнтом від 95:5 до 50:50 дихлорметан/(дихлорметан:38/метанол:17/гідроксид амонію:2). Одержаний блідо-жовтий порошок затирають в MeOH і твердий продукт центрифугують і промивають метанолом. Одержують 58 мг 6-{{6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл}сульфаніл}-N-(2-метилбутил)-1,3-бензотіазол-2-аміну у вигляді бежевого порошку, який має наступні характеристики:

Т.плавлення Pf=220°C (по Кофлеру)

Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD: МН+=467+; [М+2H]<sup>2+</sup>=234+; МН-=465-

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ м.ч.: 0,83-0,92 (м, 5H); 1,15 (м, 1H); 1,43 (м, 1H); 1,68 (м, 1H); 3,16 (с, 4H); 3,19 (м, 1H); 3,27 (м частково маскований, 2H); 7,29-7,42 (м, 4H); 7,91-7,99 (м, 3H); 8,17 (шир.т, J=6,2 Гц, 1H)

б) 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин може бути одержаний таким чином:

До суміші 300 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазину в 10 см<sup>3</sup> крижаної оцтової кислоти при 20°C додають 790 мг цинкового порошку. Після перемішування протягом 1 години суспензію фільтрують і фільтрат упарюють у вакуумі досуха. Маслянистий залишок



очищують хроматографією в осадженому сухому шарі в колонці Biotage Quad 12M (KP-SIL, 60 Å; 32-63 мкм), елюючи сумішшю 95:5 дихлорметан/метанол. Одержують 263 мг 3-хлор-6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазину у вигляді жовто-каштанового порошку, який має наступні характеристики:

5 Мас-спектр: LC/MS Електроспрей на WATERS UPLC-SQD:  $MH^+ = 251$   
Спектр  $^1H$  ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$  м.ч.: 3,15-3,27 (м, 4H); 7,39 (т,  $J = 8,8$  Гц, 2H); 8,04 (дд,  $J = 9,0$  і 5,4 Гц, 2H)

Приклад 69: Фармацевтична композиція

Одержують таблетки, що відповідають наступній рецептурі:

10 Продукт прикладу 1 0,2 г

Допоміжна речовина для готової таблетки до 1 г

(допоміжна речовина: лактоза, тальк, крохмаль, стеарат магнію)

Приклад 70:

Одержують таблетки, що відповідають наступній рецептурі:

15 Продукт прикладу 4 0,2 г

Допоміжна речовина для готової таблетки до 1 г

(допоміжна речовина: лактоза, тальк, крохмаль, стеарат магнію)

Приклади 1 і 4 є прикладами фармацевтичного препарату, який може бути реалізований, при бажанні, з іншими продуктами згідно з прикладами даної заявки.

20 Фармакологічна частина:

Опис експериментів

1) Експресія і очищення MET - циклоплазматичного домена

Експресія в бакуловірусі

25 Рекомбінантну ДНК His-Tev-MET (956-1390) в pFastBac (Invitrogen) трансфікували в клітинах комах і після декількох етапів ампліфікації вірусу кінцевий одержаний зразок бакуловірусу тестували відносно експресії цільового білка.

Після інфікування протягом 72 годин при 27°C рекомбінантним вірусом клітинні культури SF21 відділяли шляхом центрифугування і клітинні осад зберігали при -80°C.

Очищення:

30 Клітинні осад суспендували в лізисному буфері (буфер А [50 мМ HEPES, pH 7,5, 250 мМ NaCl, Гліцерин 10%, 1 мМ ТЕСР]; + коктейль інгібіторів протеаз від Roche Diagnostics за відсутності EDTA (каталожний номер 1873580), перемішували при 4°C до стану гомогенізації, потім здійснювали механічний лізис з використанням апарату типу "Dounce".

35 Після центрифугування супернатант після лізису клітин інкубували 2 години при 4°C з використанням Ni-хелатної смоли (His-Trap 6 Fast Flow™, GE HealthCare). Після промивання за допомогою 20 об'ємів TrA суспензію наносили на колонку і білки елювали градієнтом буфера В (TrA + 290 мМ імідазолу).

40 Фракції, що містять за результатами електрофорезу (SDS PAGE) цільовий білок, об'єднували, концентрували ультрафільтрацією (з cut-off 10 кДа) і вносили в колонку ексклюзивної хроматографії (Superdex™ 200, GE HealthCare), врівноважену буфером А.

Після ферментного відщеплення гістидинової мітки білок повторно вміщували на нову хроматографічну колонку IMAC Nickel Chelate (His-Trap 6 Fast Flow™, GE HealthCare), врівноважену буфером А. Фракції, елюовані градієнтом буфера В і що містять за результатами електрофорезу (SDS PAGE) цільовий білок, остаточно об'єднували і зберігали при -80°C.

45 Для одержання аутофосфорилизованого білка попередні фракції інкубували 1 годину при кімнатній температурі після додавання 2мМ АТР, 2мМ MgCl<sub>2</sub> і 4мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>. Після припинення реакції шляхом додавання 5мМ EDTA реакційну суміш вміщували в колонку для знесолювання HiPrep (GE HealthCare), заздалегідь врівноважену буфером А + 4 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, а фракції, що містять цільовий білок (аналіз SDS PAGE), об'єднували і зберігали при -80°C. Міру фосфорилювання визначали методами мас-спектрометрії (LC-MS) і пептидного картирування.

II Тести А і В

А) Тест А: Дослід HTRF MET в 96-ямковому планшеті

55 У кінцевому об'ємі 50 мкл після ферментативної реакції, MET з кінцевою концентрацією 5 нМ інкубували в присутності молекули (в діапазоні кінцевих концентрацій від 0,17 нМ до 10 мкМ, ДМСО з кінцевою концентрацією 3%), що досліджується в буфері, що містить 10 мМ MOPS, pH 7,4, 1мМ DTT, 0,01% Tween 20. Реакцію ініціювали субстратним розчином для досягнення кінцевих концентрацій полі-(GAT) 1 мкг/мл, АТР 10 мкМ і MgCl<sub>2</sub> 5 мМ. Після інкубування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняли додаванням 30 мкл суміші для одержання кінцевого розчину, що містить 50 мМ Hepes pH 7,5, 500 мМ фториду калію, 0,1% BSA

і 133 мМ EDTA в присутності 80 нг стрептавідину 61SAXLB Cis-Bio Int. і 18 нг кон'югата антифосфотирозин Mab PT66-криптант європейцю на кожну ямку. Після 2 годин інкубування при кімнатній температурі зчитування здійснювали на 2 довжинах хвиль 620 нм і 665 нм за допомогою зчитуючого пристрою по методу TRACE/HTRF і % інгібування розраховували при співвідношеннях 665/620.

Результати, одержані внаслідок цього тесту А відносно продуктів формули (I), представлені в прикладах експериментальної частини опису, показують, що IC<sub>50</sub> знаходиться на рівні менше 500 нМ, зокрема, менше 100 нМ.

В) Тест В: Інгібування аутофосфорилювання MET; метод ELISA (pppY1230, 1234, 1235)

а) Клітинний лізат: Клітини MKN45 висівали в 96-ямковий планшет (клітини покриті BD полілізином) з розрахунку 20000 клітин на кожну ямку в об'ємі 200 мкл в середовищі RPMI + 10% SVF + 1% L-глутаміну. Залишали в інкубаторі для злипання на 24 години.

Клітини на наступний день обробляли шляхом висівання продуктів з 6 концентраціями в двох паралельних пробах протягом 1 години. Не менше 3 контрольних ямок обробляли тією ж кількістю кінцевого ДМСО.

Розведення продуктів: маточні зразки з концентрацією 10 мМ в чистому ДМСО - Діапазон концентрацій від 10 мМ до 30 мкМ з 6-кратним розведенням чистим ДМСО - Проміжне розведення до 1/50 культуральним середовищем, потім відбір проб в об'ємі 10 мкл, що додаються безпосередньо до клітин (200 мкл): кінцевий діапазон концентрацій 10000-30 нМ.

У кінці інкубації обережно видаляли супернатант і промивали 200 мкл PBS. Потім вводили 100 мкл лізисного буферу безпосередньо в ямку на лід і інкубували при 4°C протягом 30 хвилин. Лізисний буфер: 10 мМ Tris HCl, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 1 мМ EGTA, 1% Triton X-100, 10% гліцерину, 0,1% SDS, 0,5% деоксихолату, 20 мМ NaF, 2 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1 мМ PMSF і антипротеазний коктейль.

Лізати в об'ємі 100 мкл переносили на поліпропіленовий планшет з V-образним дном і потім відразу проводили тест ELISA або планшет заморожували при -80°C.

б) Набір Bio Source KHO0281 для фосфо-MET в тесті ELISA

У кожну ямку планшета з набору додавали 70 мкл буферу для розведення з набору + 30 мкл клітинного лізата або 30 мкл лізисного буферу для проведення холостих дослідів. Інкубували протягом 2 годин при м'якому перемішуванні і при кімнатній температурі.

Промивали ямки 4 рази 400 мкл промивального буфера з набору. Інкубували зі 100 мкл анти-фосфо-MET-антитіл протягом 1 години при кімнатній температурі.

Промивали ямки 4 рази 400 мкл промивального буфера з набору. Інкубували зі 100 мкл антикролячих антитіл з HRP протягом 30 хвилин при кімнатній температурі (за винятком ямок, що містить тільки барвник).

Промивали ямки 4 рази 400 мкл промивального буфера з набору. Вміщували 100 мкл барвника і інкубували 30 хвилин в темряві при кімнатній температурі.

Зупиняли реакцію додаванням 100 мкл стоп-розчину. Здійснювали негайне зчитування протягом 0,1 секунди при концентрації 400 нм за допомогою пристрою Wallac Victor для зчитування планшетів.

с) Тест С: Вимірювання клітинної проліферації по кількості імпульсів 14C-тимідину.

Засівали 96-ямкові планшети Cytostar клітинами по 180 мкл в ямку і витримували протягом 4 годин при 37°C в атмосфері з 5% CO<sub>2</sub>; використовували клітини HCT116 з розрахунку 2500 клітин на ямку в середовищі DMEM + 10% ембріональної телячої сироватки + 1% L-глутаміну і клітини MKN45 з розрахунку 7500 клітин на ямку в середовищі RPMI + 10% ембріональної телячої сироватки + 1% L-глутаміну. Після вказаних 4 годин інкубації додавали 10 мкл продуктів у вигляді розчину з 20-кратно розбавленою концентрацією згідно з методом розведень, описаним для тесту ELISA. Продукти тестували в двох паралельних дослідях при 10 концентраціях в інтервалі від 10000 нМ до 0,3 нМ з коефіцієнтом розбавлення 3.

Після 72 годин обробки додавали по 10 мкл 14C-тимідину в кількості 10 мкКю/мл для одержання 0,1 мкКю на ямку. Включення 14C-тимідину вимірювали на приладі Micro-Beta (Perkin-Elmer) через 24 години інкубації в присутності мітки і через 96 годин сумарної обробки.

Всі стадії проведення дослідів автоматизовані за допомогою установок BIOMEK 2000 або TECAN.

Результати, одержані в тесті В з продуктами формули (I) згідно з прикладами в експериментальній частині, показують, що IC<sub>50</sub> знаходиться на рівні нижче 10 мікроМ, зокрема, нижче 1 мікроМ.

Результати, одержані з продуктами згідно з прикладами в експериментальній частині, зведені в таблицю з фармакологічними результатами, представлену нижче, зокрема:

У тесті А символ + відповідає значенню нижче 500 нМ, а символ ++ відповідає значенню нижче 100 нМ.

У тесті В символ + відповідає значенню нижче за 500 нМ, а символ ++ відповідає значенню нижче за 100 нМ.

5 У тесті С символ + відповідає значенню нижче 10 мікроМ, а символ ++ відповідає значенню нижче 1 мікроМ.

Таблиця фармакологічних результатів:

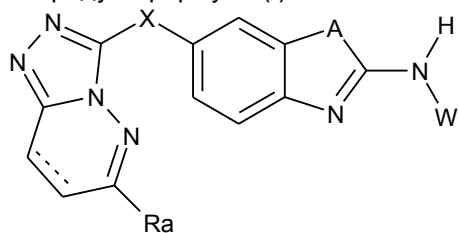
Номер прикладу	Тест А	Тест В	Тест С
1	++	++	++
2	++	+	++
3	++	++	++
4	++	++	++
5	++	+	++
6	++	++	++
7	++	+	++
8	++	-	+
9	++	++	++
10	++	++	++
11	++	++	++
12	++	++	++
13	++	++	++
14	++	++	++
15	++	++	++
16	++	++	++
17	++	++	++
18	++	+	++
19	++	++	++
20	++	++	++
21	++	+	++
22	++	+	++
23	++	++	++
24	++	++	++
25	++	+	++
26	++	++	++
27	++	++	++
28	++	++	++

29	++	+	++
30	++	++	++
31	++	+	+
32	++	++	++
33	+	++	++
34	++	++	+
35	++	++	++
36	++	++	++
37	++	++	++
38	++	++	++
39	++	++	++
40	++	++	++
41	++	++	++
42	++	++	++
43	++	++	++
44	++	++	++
45	++	+	++
46	++	+	++
47	++	+	++
48	++	+	++
49	++	++	++
50	++	+	++
51	++	++	++
52	++	++	++
53	++	++	++
54	++	+	++
55	++	+	++
56	++	+	++
57	++	+	++
58	++	++	++

59	++	++	++
60	++	++	++
61	++	++	++
62	++	++	++
63	++	+	++
64	++	++	++
65	++	++	++
66	++	+	++
67	++	++	++
68	+	-	+

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Продукт формули (I):



, (I)

в якій:

-----

означає простий або подвійний зв'язок,

10 Ra означає атом водню; атом галогену; радикал алкокси, необов'язково заміщений атомом хлору, гідроксильним радикалом або гетероциклоалкільним радикалом, який сам необов'язково заміщений; О-циклоалкільний радикал; гетероарильний радикал, необов'язково заміщений; фенільний радикал, необов'язково заміщений; радикал NHCOалк або NHCOциклоалк або радикал NR1R2, описаний нижче;

15 X означає S, SO або SO<sub>2</sub>;

A означає NH або S;

W означає атом водню; алкільний радикал, необов'язково заміщений алкокси, гетероциклоалкілом або NR3R4; або радикал COR, в якому R означає:

20 - циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом NR3R4, алкокси, гідрокси, фенільним, гетероарильним або гетероциклоалкільним, які самі необов'язково заміщені;

- радикал алкокси, необов'язково заміщений NR3R4, алкокси, гідрокси або гетероциклоалкілом; О-фенільний або О-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 4;

25 - або радикал NR1R2, в якому R1 і R2 такі, що один з R1 і R2 означає атом водню або алкільний радикал, а інший з R1 і R2 означає атом водню, циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з радикалів гідроксильний, алкокси, гетероарильний, гетероциклоалкільний, NR3R4, фенільний, необов'язково заміщений, або R1 і R2 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок і, необов'язково, один або

30 декілька інших гетероатомів, вибраних з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи можливий NH, який він містить, необов'язково заміщений;

R3 і R4, однакові або різні, означають атом водню, алкільний радикал, циклоалкільний радикал, гетероарильний радикал або фенільний радикал, необов'язково заміщений, або R3 і R4

утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраних з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи NH, що можливо міститься в ньому, необов'язково заміщений;

- 5 всі описані вище радикали гетероциклоалкільний, гетероарильний і фенільний, а також циклічні радикали, які можуть утворювати R1 і R2 або R3 і R4 разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену, радикалів гідроксильний, оксо, алкокси, NH<sub>2</sub>, N(алк), N(алк)<sub>2</sub> і радикалів алкільний, циклоалкільний, гетероциклоалкільний, CH<sub>2</sub>-гетероциклоалкільний, фенільний, CH<sub>2</sub>-фенільний, гетероарильний, СО-фенільний і S-гетероарильний, причому в цих останніх радикалах алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і гетероарильний радикали самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксильний, оксо, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атоми вуглецю, NH<sub>2</sub>, N(алк) і N(алк)<sub>2</sub>, де гетероарил означає моноциклічний або біциклічний, ненасичений або частково ненасичений
- 10 радикал, який містить не більше 12 ланок, які можуть необов'язково містити ланку -C(O), що містять один або декілька гетероатомів, однакових або різних, вибраних з O, N або S, гетероциклоалкільний радикал означає моноциклічний або біциклічний карбоциклічний радикал, який містить 3-10 ланок, що перериваються одним або декількома гетероатомами, однаковими або різними, вибраними з атомів кисню, азоту або сірки,
- 20 алкільний радикал (або алк) означає лінійний або розгалужений радикал, який містить 1-6 атомів вуглецю, причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними
- 25 основами.

2. Продукт формули (I) за п. 1, в якій  $\text{---}$ , X і A мають значення, вказані в будь-якому з інших пунктів,

- 30 Ra означає радикал алкокси, необов'язково заміщений атомом хлору, гідроксильним радикалом або гетероциклоалкільним радикалом, який сам необов'язково заміщений; O-циклоалкільний радикал; радикал NHCOалк; або радикал NR<sub>1</sub>aR<sub>2</sub>a, причому R<sub>1</sub>a і R<sub>2</sub>a означають атом водню, циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з радикалів гідроксильний, алкокси, гетероарильний, гетероциклоалкільний, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> і фенільний, необов'язково заміщений;

- 35 W означає атом водню; алкільний радикал, необов'язково заміщений алкокси, гетероциклоалкілом або NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; або радикал COR, в якому R означає:

- циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, алкокси, гідрокси, фенільним, гетероарильним або гетероциклоалкільним, які самі необов'язково заміщені;

- 40 - радикал алкокси, необов'язково заміщений NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, алкокси, гідрокси або гетероциклоалкілом; O-фенільний радикал або O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 4;

- або радикал NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, в якому R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> такі, що один з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> означає атом водню або алкільний радикал, а інший з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> означає атом водню, циклоалкільний радикал або алкільний
- 45 радикал, необов'язково заміщений одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з радикалів гідроксильний, алкокси, гетероарильний, гетероциклоалкільний, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> і фенільний, необов'язково заміщений, або R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраних з O, S, N і NH, причому цей радикал, включаючи NH, що можливо
- 50 міститься в ньому, необов'язково заміщений;

- R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>, однакові або різні, означають атом водню, алкільний радикал, циклоалкільний радикал, гетероарильний радикал або фенільний радикал, необов'язково заміщений, або R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраних з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи NH, що можливо міститься в ньому, необов'язково заміщений;
- 55 всі описані вище радикали гетероциклоалкільний, гетероарильний і фенільний, а також циклічні радикали, які можуть утворювати R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> або R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену, радикалів гідроксильний, оксо, алкокси, NH<sub>2</sub>, N(алк), N(алк)<sub>2</sub> і радикалів алкільний,

- 60 алкільний, радикалів гідроксильний, оксо, алкокси, NH<sub>2</sub>, N(алк), N(алк)<sub>2</sub> і радикалів алкільний,

- циклоалкільний, гетероциклоалкільний,  $\text{CH}_2$ -гетероциклоалкільний, фенільний,  $\text{CH}_2$ -фенільний, гетероарильний,  $\text{CO}$ -фенільний і  $\text{S}$ -гетероарильний, причому в цих останніх радикалах радикали алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і гетероарильний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів
- 5 гідроксильний, оксо, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атоми вуглецю,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHalk}$  і  $\text{N(alk)}_2$ , причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантімерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.
- 10 3. Продукт формули (I) за п. 1, в якій  $\text{---}$ ,  $\text{Ra}$  і  $\text{X}$  мають значення, вказані в будь-якому з інших пунктів, і  
 $\text{A}$  означає  $\text{NH}$  або  $\text{S}$ ;  
 $\text{W}$  означає атом водню; алкільний радикал, необов'язково заміщений алкокси або гетероциклоалкілом; або радикал  $\text{COR}$ , в якому  $\text{R}$  означає:
- 15 - циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом  $\text{NR}_3\text{R}_4$ , алкокси, гідрокси, фенільним, гетероарильним або гетероциклоалкільним, які самі необов'язково заміщені;  
 - радикал алкокси, необов'язково заміщений  $\text{NR}_3\text{R}_4$ , алкокси, гідрокси або гетероциклоалкілом;  
 $\text{O}$ -фенільний радикал або  $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і  $n$
- 20 означає ціле число від 1 до 4;  
 - або радикал  $\text{NR}_1\text{R}_2$ , в якому  $\text{R}_1$  і  $\text{R}_2$  такі, що один з  $\text{R}_1$  і  $\text{R}_2$  означає атом водню або алкільний радикал, а інший з  $\text{R}_1$  і  $\text{R}_2$  означає атом водню, циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений  $\text{NR}_3\text{R}_4$  або алкокси, або  $\text{R}_1$  і  $\text{R}_2$  утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок і, необов'язково, один
- 25 або декілька інших гетероатомів, вибраних з  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{N}$  і  $\text{NH}$ , причому цей радикал, включаючи  $\text{NH}$ , що можливо міститься в ньому, необов'язково заміщений;  
 $\text{NR}_3\text{R}_4$  такий, що  $\text{R}_3$  і  $\text{R}_4$ , однакові або різні, означають атом водню або алкільний радикал, або  $\text{R}_3$  і  $\text{R}_4$  утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить 3-10 ланок і, необов'язково, один або декілька інших гетероатомів, вибраних з  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{N}$  або  $\text{NH}$ ,
- 30 причому цей радикал, включаючи  $\text{NH}$ , що можливо міститься в ньому, необов'язково заміщений;  
 радикали гетероциклоалкільний, гетероарильний і фенільний, а також циклічні радикали, які можуть утворювати  $\text{R}_1$  і  $\text{R}_2$  або  $\text{R}_3$  і  $\text{R}_4$  разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, описані вище, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену,
- 35 радикалів гідроксильний, алкокси,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHalk}$ ,  $\text{N(alk)}_2$  і радикалів алкільний, гетероциклоалкільний,  $\text{CH}_2$ -гетероциклоалкільний, фенільний,  $\text{CH}_2$ -фенільний, гетероарильний,  $\text{CO}$ -фенільний і  $\text{S}$ -гетероарильний, причому в цих останніх радикалах радикали алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і гетероарильний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксильний, алкільний і
- 40 алкокси, що містять 1-4 атоми вуглецю,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHalk}$  і  $\text{N(alk)}_2$ , вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантімерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.
- 45 4. Продукт формули (I) за п. 1, в якій  $\text{---}$  означає простий або подвійний зв'язок,  
 $\text{Ra}$  означає атом водню або атом галогену, або фенільний радикал, необов'язково заміщений;  
 $\text{X}$  означає  $\text{S}$ ,  $\text{SO}$  або  $\text{SO}_2$ ;  
 $\text{A}$  означає  $\text{NH}$  або  $\text{S}$ ;  
 $\text{W}$  означає атом водню або радикал  $\text{COR}$ , в якому  $\text{R}$  означає:
- 50 - циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом фенільним, гетероарильним,  $\text{NR}_3\text{R}_4$  або гетероциклоалкільним, які самі необов'язково заміщені;  
 - радикал алкокси, необов'язково заміщений  $\text{NR}_3\text{R}_4$ , тобто радикал  $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}_3\text{R}_4$ ;  $\text{O}$ -фенільний радикал або  $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і  $n$
- 55 означає ціле число від 1 до 4;  
 - або радикал  $\text{NR}_1\text{R}_2$ , в якому  $\text{R}_1$  і  $\text{R}_2$  такі, що один з  $\text{R}_1$  і  $\text{R}_2$  означає атом водню або алкільний радикал, а інший з  $\text{R}_1$  і  $\text{R}_2$  означає циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений одним або декількома радикалами, однаковими або різними, вибраними з радикалів гідроксильний, алкокси, гетероарильний, гетероциклоалкільний,

NR3R4, фенільний, необов'язково заміщений, або ж R1 і R2 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що необов'язково містить один або декілька інших гетероатомів, вибраних з O, S, N і NH, причому цей радикал, включаючи NH, що можливо міститься в ньому, необов'язково заміщений;

5 R3 і R4, однакові або різні, означають атом водню, алкільний радикал, циклоалкільний радикал, гетероарильний радикал або фенільний радикал, необов'язково заміщений, або R3 і R4 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить необов'язково один або декілька інших гетероатомів, вибраних з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи NH, що можливо міститься в ньому, необов'язково заміщений;

10 всі описані вище радикали гетероциклоалкільний, гетероарильний і фенільний, а також циклічні радикали, які можуть утворювати R1 і R2 або R3 і R4 разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену, радикалів гідроксильний, оксо, алкокси, NH<sub>2</sub>, N(алк), N(алк)<sub>2</sub> і радикалів алкільний, циклоалкільний, CH<sub>2</sub>-гетероциклоалкільний, CH<sub>2</sub>-фенільний, CO-фенільний і S-гетероарильний, причому в цих останніх радикалах радикали алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і

15 гетероарильний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксильний, оксо, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атоми вуглецю, NH<sub>2</sub>, N(алк) і N(алк)<sub>2</sub>, причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів

формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

5. Продукт формули (I) за п. 1, в якій  $\text{---}$ , Ra і X мають значення, вказані в будь-якому з інших пунктів, і

25 A означає NH або S;

W означає атом водню або алкільний радикал, або радикал COR, в якому R означає:

- алкільний радикал, необов'язково заміщений OCH<sub>3</sub> або NR3R4;

- циклоалкільний радикал;

30 - радикал алкокси, необов'язково заміщений OCH<sub>3</sub> або NR3R4, тобто радикал O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCH<sub>3</sub> або радикал O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR3R4; O-фенільний радикал або O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 2;

- або радикал NR1R2, в якому R1 і R2 такі, що один з R1 і R2 означає атом водню, циклоалкільний радикал або алкільний радикал, а інший з R1 і R2 означає алкільний радикал, необов'язково заміщений NR3R4, або ж R1 і R2 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал (морфолініловий), що необов'язково містить один або декілька інших гетероатомів, вибраних з O, S, N і NH, причому цей радикал, включаючи NH, що можливо міститься в ньому, необов'язково заміщений;

35 NR3R4 такий, що R3 і R4, однакові або різні, означають атом водню або алкільний радикал, або R3 і R4 утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить необов'язково один або декілька інших гетероатомів, вибраних з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи NH, що можливо міститься в ньому, необов'язково заміщений;

40 фенільні радикали, а також циклічні радикали, які можуть утворювати R1 і R2 або R3 і R4 разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, описані вище, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену, радикалів гідроксильний, алкокси, NH<sub>2</sub>, N(алк), N(алк)<sub>2</sub> і радикалів алкільний, CH<sub>2</sub>-гетероциклоалкільний, CH<sub>2</sub>-фенільний, CO-фенільний і S-гетероарильний, причому в цих останніх радикалах радикали алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і гетероарильний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксильний, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атоми вуглецю, NH<sub>2</sub>, N(алк) і N(алк)<sub>2</sub>,

50 причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

6. Продукт формули (I) за п. 1, в якій  $\text{---}$ , Ra і X мають значення, вказані в будь-якому з інших пунктів, і

55 A означає NH або S;

W означає атом водню або радикал COR, в якому R означає:

- алкільний радикал, необов'язково заміщений NR3R4;



- алкоксирадикал, необов'язково заміщений NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, тобто радикал O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>; O-фенільний радикал або O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-фенільний радикал, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 2;

- 5 - або радикал NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, в якому R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> такі, що один з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> означає атом водню або алкільний радикал, а інший з R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> означає алкільний радикал, необов'язково заміщений NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, або ж R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що необов'язково містить один або декілька інших гетероатомів, вибраних з O, S, N і NH, причому цей радикал, включаючи NH, що можливо міститься в ньому, необов'язково заміщений;
- 10 NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> такий, що R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>, однакові або різні, означають атом водню або алкільний радикал, або R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> утворюють разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, циклічний радикал, що містить необов'язково один або декілька інших гетероатомів, вибраних з O, S, N або NH, причому цей радикал, включаючи NH, що можливо міститься в ньому, необов'язково заміщений;
- 15 фенільні радикали, а також циклічні радикали, які можуть утворювати R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> або R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> разом з атомом азоту, з яким вони сполучені, описані вище, необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену, радикалів гідроксильний, алкокси, NH<sub>2</sub>, N(алк), N(алк)<sub>2</sub> і радикалів алкільний, CH<sub>2</sub>-гетероциклоалкільний, CH<sub>2</sub>-фенільний, CO-фенільний і S-гетероарильний, причому в цих останніх радикалах радикали алкільний, гетероциклоалкільний, фенільний і гетероарильний самі необов'язково заміщені одним або декількома радикалами, вибраними з атомів галогену і радикалів гідроксильний, алкільний і
- 20 алкокси, що містять 1-4 атоми вуглецю, NH<sub>2</sub>, N(алк) і N(алк)<sub>2</sub>, причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

- 25 7. Продукт формули (I) за п. 1, в якій  $\text{---}$ , X, A і W мають значення, вказані в будь-якому з інших пунктів, Ra означає атом водню або атом хлору, або радикал:

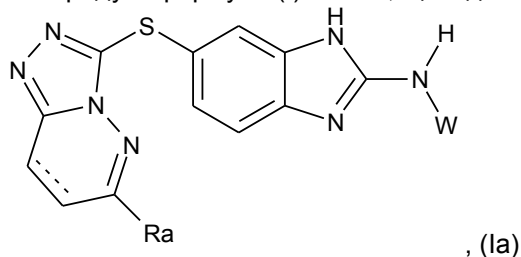


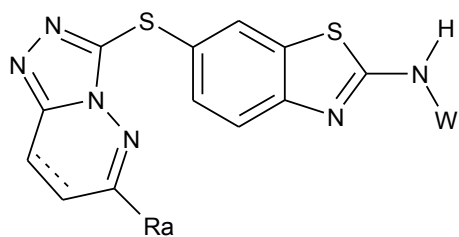
- 30 де Rb означає атом галогену або S-гетероарильний радикал, необов'язково заміщений радикалом, вибраним з атомів галогену і радикалів гідроксильний, алкільний і алкокси, що містять 1-4 атоми вуглецю, NH<sub>2</sub>, N(алк) і N(алк)<sub>2</sub>, причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

- 35 8. Продукт формули (I) за п. 1, в якій A означає NH, замісники  $\text{---}$ , Ra, X і W вибрані з усіх значень, вказаних для цих радикалів в будь-якому з інших пунктів, причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

- 40 9. Продукт формули (I) за п. 1, в якій A означає S, замісники  $\text{---}$ , Ra, X і W вибрані з усіх значень, вказаних для цих радикалів в будь-якому з інших пунктів, причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

- 45 10. Продукт формули (I) за п. 1, що відповідають формулі (Ia) або (Ib):

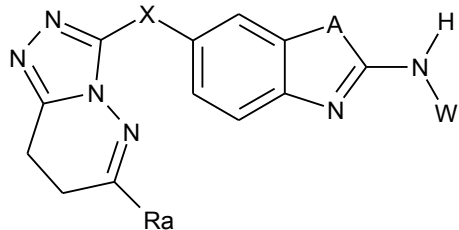




, (Ib)

- 5 в яких  $\text{-----}$ , Ra і W вибрані з всіх значень, вказаних в будь-якому з інших пунктів, причому вказані продукти формули (Ia) і (Ib) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (Ia) і (Ib) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

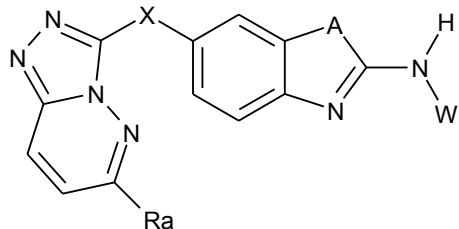
11. Продукт формули (I) за п. 1, в якій  $\text{-----}$  означає простий зв'язок, що відповідає продуктам формули (I'):



, (I')

- 10 в якій замісники Ra, X, A і W вибрані із значень, вказаних в будь-якому з інших пунктів, причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

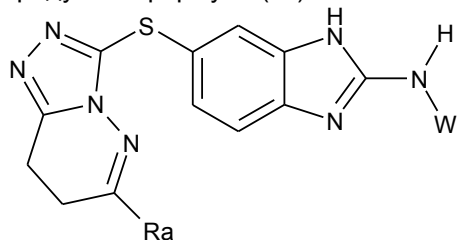
- 15 12. Продукт формули (I) за п. 1, в якій  $\text{=====}$  означає подвійний зв'язок, що відповідає продуктам формули (I''):



, (I'')

- 20 в якій замісники Ra, X, A і W мають значення, вказані в будь-якому з інших пунктів, причому вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

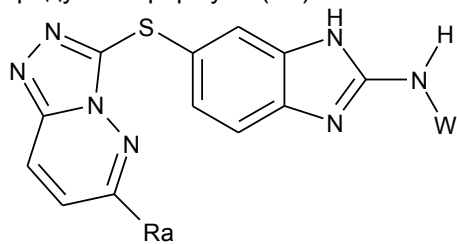
13. Продукт формули (Ia) за п. 1, в якій  $\text{-----}$  означає простий зв'язок, що відповідає продуктам формули (I'a):



, (I'a)

- 25 в якій замісники Ra і W вибрані із значень, вказаних в будь-якому з інших пунктів, причому вказані продукти формули (I'a) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I'a) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.
- 30

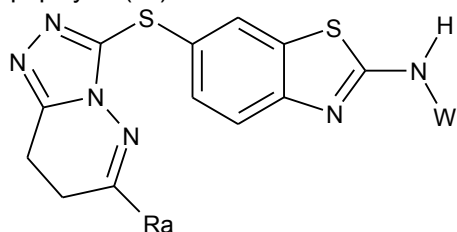
14. Продукт формули (Ia) за п. 1, в якій  $\text{---}$  означає подвійний зв'язок, що відповідає продуктам формули (I'a):



, (I'a)

5 в якій замісники Ra і W вибрані із значень, вказаних в будь-якому з інших пунктів, причому вказані продукти формули (I'a) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I'a) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

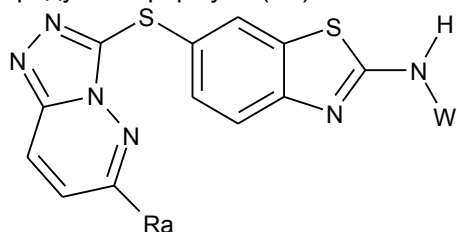
10 15. Продукт формули (Ib) за п. 1, в якій  $\text{---}$  означає простий зв'язок, що відповідає продуктам формули (I'b):



, (I'b)

15 в якій замісники Ra і W вибрані із значень, вказаних в будь-якому з інших пунктів, причому вказані продукти формули (I'b) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I'b) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

16. Продукт формули (Ib) за п. 1, в якій  $\text{---}$  означає подвійний зв'язок, що відповідає продуктам формули (I'b):



, (I'b)

20 в якій замісники Ra і W вибрані із значень, вказаних в будь-якому з інших пунктів, причому вказані продукти формули (I'b) знаходяться у всіх можливих ізомерних рацемічних, енантіомерних і діастереоізомерних формах, а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I'b) з мінеральними або органічними кислотами або з мінеральними або органічними основами.

25 17. Продукт формули (I) за п. 1, який вибраний з групи:

метил-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат,

6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-амін,

30 метил-6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1H-бензімідазол-2-іл)карбамат,

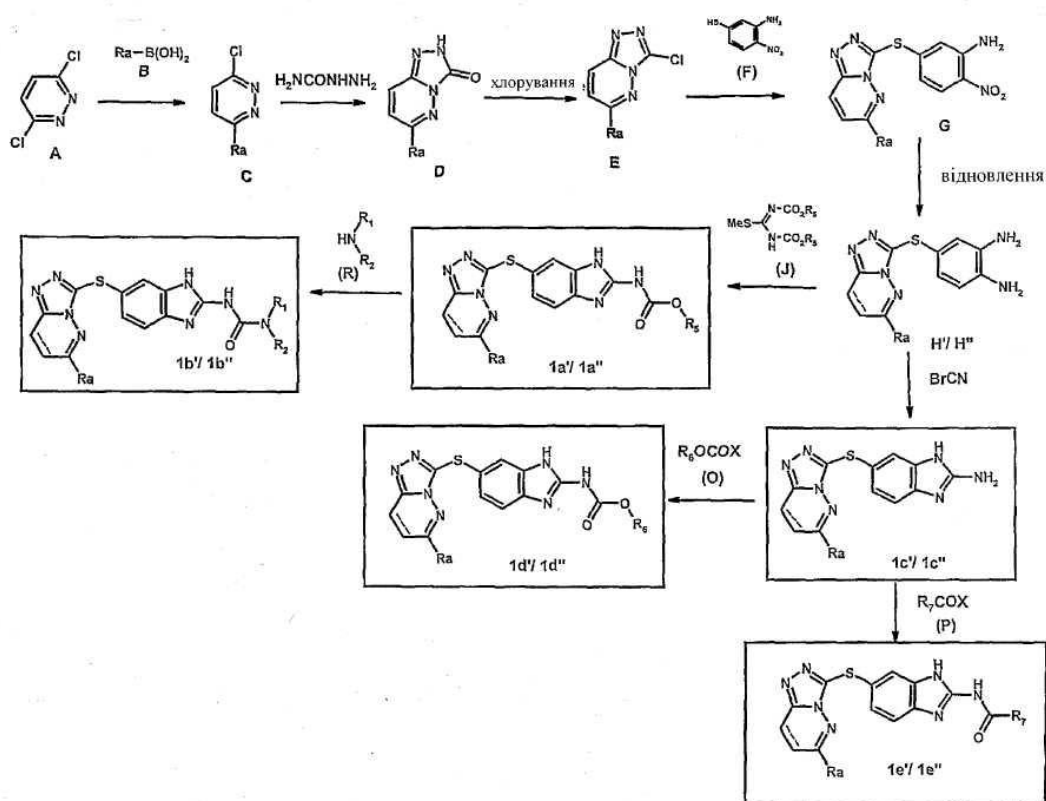
1-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1H-бензімідазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетил)карбамід,

6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1H-бензімідазол-2-амін,

35 1-(2-морфолін-4-ілетил)-3-[6-([1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід,

1-(6-([6-(4-фторфеніл)[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл)-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-ілетил)карбамід,

- 1-{2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етил}-3-(6-{[6-(4-фторфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід,  
2-морфолін-4-ілетил-(6-{[6-(4-фторфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат,
- 5 1-(6-{[6-(4-фторфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]карбамід,  
N-(6-{[6-(4-фторфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-4-морфолін-4-ілбутанамід,
- 10 1-[2-(діетиламіно)етил]-3-(6-{[6-(4-фторфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамід,  
1-{6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід,  
N-[6-[(6-{2-метоксіетил)аміно][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід,
- 15 6-{[6-(4-фторфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-N-[2-(морфолін-4-іл)етил]-1,3-бензотіазол-2-амін,  
феніл-(6-{[6-(4-фторфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат,
- 20 1-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід,  
1-{6-[(6-етокси-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід,  
N-[6-[(6-{2-метоксіетил)аміно][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід,
- 25 1-(6-{[6-(4-фторфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(4-оксидоморфолін-4-іл)етил]карбамід,  
6-{[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-амін,
- 30 1-(6-{[6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід,  
оксетан-2-ілметил-(6-{[6-(4-фторфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)карбамат,  
N-{6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід,
- 35 N-(6-{[6-(4-фторфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)ацетамід,  
1-{6-[(6-метокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(піролідин-1-іл)етил]карбамід,
- 40 6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-амін,  
6-{[6-(3-фторфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-амін,  
1-циклопропіл-3-{6-[(6-етокси[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)сульфаніл]-1,3-бензотіазол-2-іл}карбамід,  
N-(6-{[6-(4-фторфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксамід,
- 45 N-(6-{[6-(4-фторфеніл)-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксамід,  
1-(6-{[6-(3-фторфеніл)][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл]сульфаніл}-1,3-бензотіазол-2-іл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]карбамід,
- 50 а також адитивні солі вказаних продуктів формули (I) з мінеральними і органічними кислотами або з мінеральними і органічними основами.
18. Спосіб одержання продукту формули (I), описаного в одному з інших пунктів формули, де А означає NH, за яким проводять реакції відповідно до наступної схеми:



де замісники Ra, R1 і R2 мають значення, вказані в п. 1, замісник R5 являє собою алкіл, а замісник R6 являє собою алкіл, необов'язково заміщений NR3R4 (радикал  $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ ), алкокси, гідрокси, гетероциклоалкілом, фенілом,  $-(CH_2)_n$ -фенілом, де феніл необов'язково заміщений, замісник R7 являє собою циклоалкільний радикал або алкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом NR3R4, алкокси, гідроксильним, фенільним, гетероарильним або гетероциклоалкільним, які самі необов'язково заміщені R3 і R4, що мають значення, вказані в п. 1, і n означає ціле число від 1 до 4;

в сполуках формул H', 1a', 1b', 1c', 1d' і 1e',  $\text{---}$  означає простий зв'язок, і

10 в сполуках формул H'', 1a'', 1b'', 1c'', 1d'' і 1e'',  $\text{---}$  означає подвійний зв'язок; де 3,6-дихлорпіразин (A) піддають реакції поєднання з бороною кислотою формули (B), в присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) в розчиннику, що є діоксаном, і основи, що є гідрокарбонатом натрію, при температурі близько 115 °C, з одержанням сполуки (C);

15 сполуку (C) піддають взаємодії з гідрохлоридом гідразинкарбоксаміду в присутності розчинника, що є бутанолом, і основи, що є триетиламіном, при температурі близько 140 °C, з одержанням сполуки (D);

сполуку (D) піддають взаємодії з трихлоридом фосфору (оксихлорид фосфору) при температурі близько 150 °C, з одержанням сполуки (E);

20 сполуку (E) піддають взаємодії з 3-аміно-4-нітробензолтіолом формули (F), з одержанням сполуки (G);

сполуку формули (G) відновлюють за допомогою заліза (0) в розчиннику, що є метанолом, у присутності оцтової кислоти при температурі близько 70 °C, з одержанням сполуки (H'), в якій

$\text{---}$  означає подвійний зв'язок, або

сполуки формули (G) відновлюють за допомогою цинку (0) в присутності оцтової кислоти при

25 температурі близько 20 °C, з одержанням сполуки (H''), в якій  $\text{---}$  означає простий зв'язок; сполуку формули (H') і (H'') піддають взаємодії з псевдотіокарбамідом формули (J) у присутності оцтової кислоти в протонному розчиннику, що є метанолом, при температурі близько 80 °C, з одержанням карбамату загальної формули (1a') і (1a'');

карбамат формули (1a') і (1a'') піддають взаємодії з аміном  $\text{NHR}_1\text{R}_2$  формули (R), де  $\text{R}_1$  і  $\text{R}_2$  мають значення, вказані вище, у присутності апротонного розчинника, що є 1-метил-2-піролідином, при температурі близько  $120^\circ\text{C}$ , з одержанням продукту загальної формули (1b') і (1b''); або

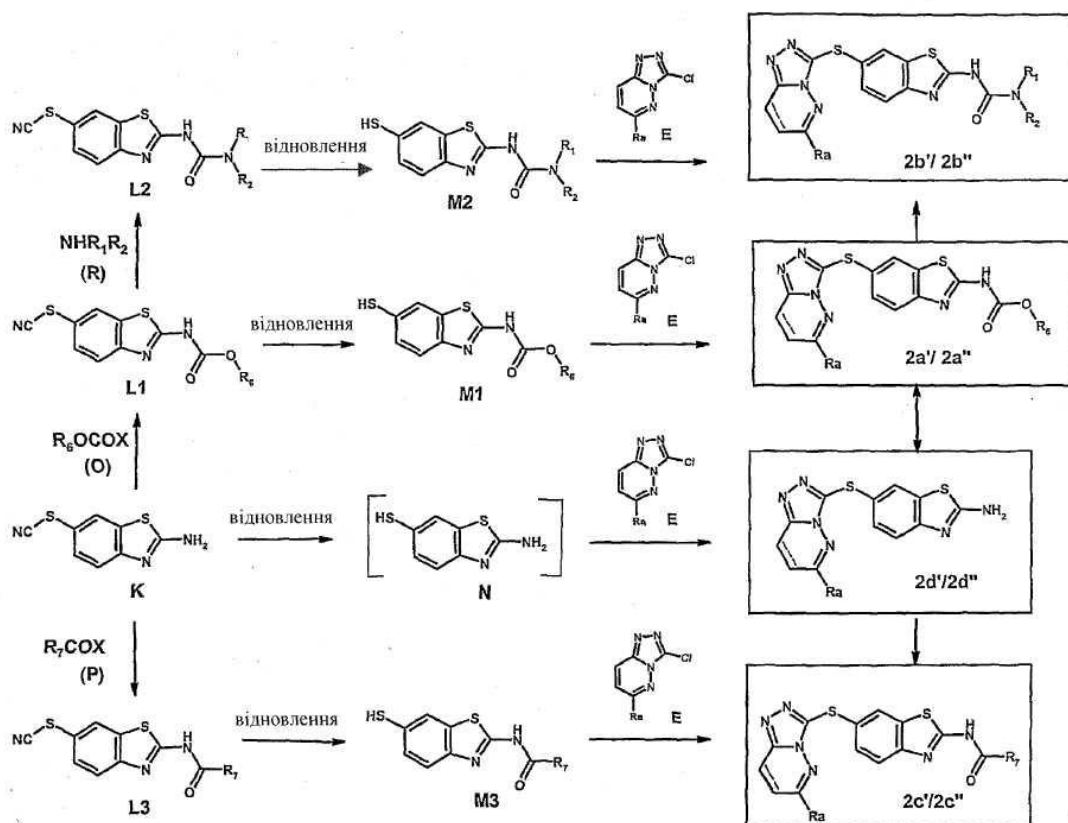
5 сполуку формули (H') і (H'') піддають взаємодії з ціанбромідом в присутності протонного розчинника, що є етанолом, при температурі близько  $80^\circ\text{C}$ , з одержанням 2-амінобензімідазолу загальної формули (1c') і (1c'');

10 сполуку формули (1c') і (1c'') піддають взаємодії з хлоркарбонатом формули (O) ( $\text{X} = \text{Cl}$ ) в розчиннику, що є тетрагідрофураном, у присутності основи, що є гідрокарбонатом натрію, при температурі близько  $20^\circ\text{C}$ , з одержанням продукту формули (1d') і (1d''), або

15 сполуку формули (1c') і (1c'') піддають взаємодії з хлорангідридом кислоти формули (P), де  $\text{X}$  являє собою  $\text{Cl}$ , або з ангідридом кислоти формули (P), де  $\text{X}$  являє собою  $\text{OCOR}_7$ , у присутності розчинника, що є піридином, при температурі близько  $20^\circ\text{C}$ , або реакцією поєднання взаємодії з кислотою формули (P), де  $\text{X}$  являє собою  $\text{OH}$ , в присутності 1-гідроксибензотриазолу та 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду і в присутності основи, що є триетиламіном, при температурі близько  $40^\circ\text{C}$ , з одержанням продукту формули (1e') і (1e'');

де вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних формах, рацемічній, енантіомерній і діастереоізомерній.

20 19. Спосіб одержання продукту формули (I), описаного в одному з інших пунктів формули, в якому  $\text{A}$  означає  $\text{S}$ , за яким проводять реакції відповідно до наступної схеми:



25 де замісники  $\text{Ra}$ ,  $\text{R}_1$  і  $\text{R}_2$  мають значення, вказані в п. 1, а замісник  $\text{R}_6$  являє собою алкіл, необов'язково заміщений групою  $\text{NR}_3\text{R}_4$  (радикал  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_3\text{R}_4$ ), алкокси, гідрокси, гетероциклоалкільною, фенільною,  $-(\text{CH}_2)_n$ -фенільною, де феніл необов'язково заміщений, замісник  $\text{R}_7$  являє собою циклоалкільний радикал або алкільний, необов'язково заміщений радикалом  $\text{NR}_3\text{R}_4$ , алкокси, гідрокси або радикалом фенільним, гетероарильним або гетероциклоалкільним, необов'язково заміщеними, де  $\text{R}_3$  і  $\text{R}_4$  мають значення, вказані в п. 1, і  $n$  означає ціле число від 1 до 4;

30 в сполуках формул 2a', 2b', 2c' і 2d',  $\text{---}$  означає простий зв'язок, і

в сполуках формул 2a'', 2b'', 2c'' і 2d'',  $\text{=}$  означає подвійний зв'язок;

де 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілтіоціанат (K) піддають взаємодії з хлоркарбонатом формули (O), де X являє собою Cl, в розчиннику, що є тетрагідрофураном, у присутності основи, що є гідрокарбонатом натрію, при температурі близько 20 °C, з одержанням карбамату загальної формули (L1);

5 карбамат формули (L1), де R6 являє собою феніл, піддають взаємодії з аміном NHR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> формули (R), де R1 і R2 мають вказані вище значення, в присутності апротонного розчинника, що є тетрагідрофураном, при температурі близько 20 °C, з одержанням сполуки загальної формули (L2); або

10 2-аміно-1,3-бензотіазол-6-ілтіоціанат (K) піддають взаємодії з хлорангідридом кислоти формули (P), де X являє собою Cl, або ангідридом кислоти формули (P), де X являє собою OCOR<sub>7</sub>, у присутності розчинника, що є піридином, при температурі близько 20 °C, або реакцією поєднання піддають взаємодії з кислотою формули (P), де X являє собою OH, в присутності 1-гідроксибензотриазолу та 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду і в присутності основи, що є триетиламіном, при температурі близько 40 °C, з одержанням сполуки загальної формули (L3);

15 сполуки загальної формули (L1), (L2), (L3) відновлюють за допомогою DL-дитіотреїтолу в присутності дигідрокарбонату натрію в розчиннику, що є етанолом, при температурі близько 80 °C, з одержанням сполуки загальної формули (M1), (M2) і (M3); або

20 сполуки формули (K) відновлюють за допомогою боргідриду натрію в розчиннику, що є N,N-диметилформамідом, у присутності основи, що є триетиламіном, при температурі близько 95 °C або в інтервалі від 20 °C до 95 °C, з одержанням сполуки загальної формули (N);

25 сполуки формули (M1), (M2), (M3) і (N) піддають взаємодії реакцією поєднання зі сполукою формули (E), що здійснюють *in situ* відновленням похідних (L1), (L2), (L3) і (K), за допомогою боргідриду натрію в розчиннику, що є N,N-диметилформамідом, у присутності основи, що є триетиламіном, при температурі близько 95 °C або в інтервалі від 50 °C до 95 °C, або

сполуки формули (M1), (M2) і (M3) піддають взаємодії реакцією поєднання із сполукою формули (E) в присутності н-трибутилфосфіну, трет-бутилату калію, трис(дифензиліденацетон)дипаладію (O) і біс(2-дифенілфосфінфенілового) ефіру в розчиннику, що є толуолом, при температурі близько 110 °C, або

30 сполуки формули (M1), (M2), (M3) і (N) піддають взаємодії реакцією поєднання із сполукою формули (E), що здійснюють *in situ* відновленням похідних (L1), (L2), (L3) і (K), в присутності DL-дитіотреїтолу і дигідрокарбонату натрію в розчиннику, що є етанолом, при температурі близько 80 °C,

з одержанням продукту загальної формули (2a')/(2a''), (2b')/(2b''), (2c')/(2c'') і (2d')/(2d'');

35 де вказані продукти формули (I) знаходяться у всіх можливих ізомерних формах, рацемічній, енантіомерній і діастереоізомерній.

20. Лікарський засіб, який містить продукт формули (I) за одним з пп. 1-17, а також адитивні солі продукту формули (I) з фармацевтично прийнятними мінеральними і органічними кислотами або з мінеральними і органічними основами.

40 21. Лікарський засіб, який містить продукт формули (I) за п. 17, а також адитивні солі продуктів формули (I) з фармацевтично прийнятними мінеральними і органічними кислотами або з мінеральними і органічними основами.

22. Фармацевтична композиція, яка містить як активне начало щонайменше один продукт формули (I) за одним з пп. 1-17 або фармацевтично прийнятну сіль цього продукту і фармацевтично прийнятний носій.

45 23. Застосування продукту формули (I) за будь-яким з пп. 1-17 або фармацевтично прийнятих солей цього продукту для одержання лікарського засобу, призначеного для інгібування активності протеїнкінази MET і її мутантних форм.

24. Застосування за п. 23, в якому протеїнкіназа знаходиться в клітинній культурі.

50 25. Застосування за п. 23 або 24, в якому протеїнкіназа знаходиться в організмі ссавця.

26. Застосування продукту формули (I) за будь-яким з пп. 1-17 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування або попередження захворювання, вибраного з наступної групи: порушення проліферації кровоносних судин, порушення фібротичних процесів, порушення проліферації "мезангіальних" клітин, метаболічні розлади, алергії, астми, тромбози, хвороби нервової системи, ретинопатія, псоріаз, ревматоїдний артрит, діабет, м'язова дегенерація і рак.

27. Застосування продукту формули (I) за одним з пп. 1-17 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування раку.

28. Застосування за п. 27, призначене для лікування солідних пухлин або пухлин м'яких тканин.

29. Застосування за п. 27 або 28, призначене для лікування раку, резистентного до цитотоксичних агентів.

30. Застосування за одним або декількома з пп. 27-29, призначене для лікування первинних пухлин і/або метастаз, зокрема, при раку шлунка, печінки, сечових шляхів, яєчників, ободової кишки, передміхурової залози, легень (NSCLC і SCLC), гліобластом, при раку щитовидної залози, сечового міхура, молочної залози, при меланомі, гематопоетичних лімфоїдних або мієлоїдних пухлинах, при саркомах, при раку мозку, гортані, лімфатичної системи, раку кісток і підшлункової залози.

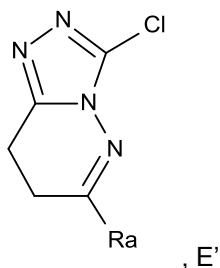
31. Застосування продукту формули (I) за будь-яким з пп. 1-17 для одержання лікарського засобу, призначеного для хіміотерапевтичного лікування раку.

32. Застосування продукту формули (I) за будь-яким з пп. 1-17 для одержання лікарського засобу, призначеного для хіміотерапевтичного лікування раку, індивідуально або в комплексній терапії.

33. Продукт формули (I) за будь-яким з пп. 1-17 як інгібітор кіназ.

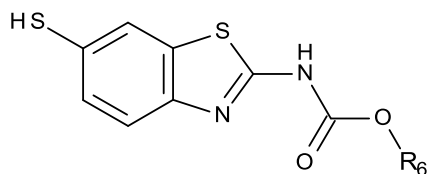
34. Продукт формули (I) за будь-яким з пп. 1-17 як інгібітор MET.

35. Продукт, який являє собою проміжний продукт синтезу формули E':

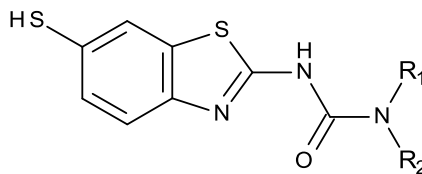


в якій Ra має вказані в п. 1 значення.

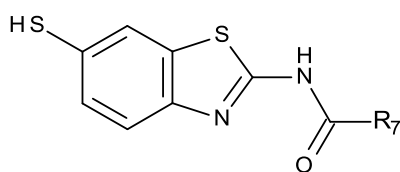
36. Продукт, який являє собою проміжний продукт синтезу формули M1, M2 або M3:



M1



M2



M3

в яких R6 означає радикал алкіл, необов'язково заміщений групою NR3R4 (радикал  $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ ), алкокси, гідрокси, гетероциклоалкільною, фенільною,  $-(CH_2)_n$ -фенільною, де феніл необов'язково заміщений і n означає ціле число від 1 до 4, причому OR6 має значення, відповідні радикалу R, описаному вище; R7 означає циклоалкільний або алкільний радикал, необов'язково заміщений радикалом NR3R4, алкокси, гідрокси або фенільним, гетероарильним або гетероциклоалкільним радикалами, які самі необов'язково заміщені, як вказано в п. 1; і Ra, R1, R2, R3 і R4 мають вказані в п. 1 значення.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601