

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046648**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

<p>(45) Дата публикации и выдачи патента 2024.04.03</p> <p>(21) Номер заявки 202390386</p> <p>(22) Дата подачи заявки 2021.07.21</p>	<p>(51) Int.Cl. <i>A61K 31/44</i> (2006.01) <i>A61K 31/444</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61K 9/48</i> (2006.01) <i>A61K 47/02</i> (2006.01) <i>A61K 31/18</i> (2006.01) <i>A61K 47/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/337</i> (2006.01) <i>A61K 47/18</i> (2006.01) <i>A61K 31/341</i> (2006.01) <i>A61K 47/26</i> (2006.01) <i>A61K 31/351</i> (2006.01) <i>A61K 47/32</i> (2006.01) <i>A61K 31/437</i> (2006.01) <i>A61K 47/38</i> (2006.01) <i>A61K 31/4427</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/443</i> (2006.01) <i>A61P 43/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/4433</i> (2006.01)</p>
--	---

(54) КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ АРИЛАМИДА

<p>(31) 2020-125822</p> <p>(32) 2020.07.22</p> <p>(33) JP</p> <p>(43) 2023.03.21</p> <p>(86) PCT/JP2021/027316</p> <p>(87) WO 2022/019329 2022.01.27</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец: ЧУГАИ СЕЙЯКУ КАБУСИКИ КАЙСЯ (JP)</p> <p>(72) Изобретатель: Кано Такэо, Накаэ Синъити (JP)</p> <p>(74) Представитель: Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)</p>	<p>(56) WO-A1-2021149776 WO-A1-2006011466 WO-A1-2005028426 JP-A-2007511613 JP-A-2013508320</p>
---	---

(57) Изобретение относится к композиции, содержащей 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли и диспергирующее средство (например, метилцеллюлозу) и/или основное соединение (например, меглумин). Согласно настоящему изобретению раскрывается композиция, содержащая специфическое производное ариламида, которое обладает стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/MEK и/или ингибирующей активностью по отношению к MEK и является полезным для лечения или предупреждения пролиферативного клеточного нарушения, в частности рака, и эта композиция обладает хорошими характеристиками в отношении растворения и/или стабильности производного ариламида, содержащегося в этой композиции.

B1

046648

046648

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим производное ариламида.

Уровень техники

МЕК (активированная митогеном протеинкиназаказиназа) является серин/треонинкиназой, участвующей в пути передачи сигнала MAPK, и известно, что она передает сигналы внутри клеток и глубоко вовлечена в пролиферацию клеток (см. непатентный документ 1). Ингибиторы МЕК, которые были описаны, включают PD0325901, CH4987655, траметиниб, кобиметиниб и селуметиниб (см. патентный документ 1 и непатентный документ 2), и сообщали, что при их использовании по отдельности или в комбинации с ингибиторами RAF они обладают клинической эффективностью по отношению к раковым заболеваниям с мутацией RAF, таким как злокачественная меланома с мутацией BRAF (см. непатентные документы 3 и 4).

Также известно, что клиническая эффективность некоторых ингибиторов МЕК по отношению к раковым заболеваниям с мутацией RAS, таким как немелкоклеточный рак легких с мутацией RAS, является меньшей, чем удовлетворительная. В действительности, сообщали, что при использовании в клинических исследованиях селуметиниб и траметиниб обладают недостаточной эффективностью по отношению к немелкоклеточному раку легких с мутацией KRAS (см. непатентные документы 5 и 6).

Сообщали, что CH5126766 (см. патентный документ 2 и непатентные документы 7 и 8), который известен не только, как ингибитор МЕК, но и как средство, стабилизирующее комплекс RAF/МЕК, обладает клинической эффективностью по отношению к немелкоклеточному раку легких с мутацией RAS (см. непатентный документ 9). Также сообщали, что CH5126766 стабилизирует комплекс RAF/МЕК и ингибирует усиленное фосфорилирование МЕК (активация обратной связи пути передачи сигнала MAPK) (см. непатентные документы 7, 8 и 10). Полагают, что эта активация обратной связи является одной из причин того, что клиническая эффективность некоторых ингибиторов МЕК по отношению к раковым заболеваниям с мутацией RAS является меньшей, чем удовлетворительная (см. непатентный документ 10).

Список цитированной литературы

Патентная литература

Патентный документ 1: WO 2006/011466

Патентный документ 2: WO 2007/091736

Непатентная литература

Непатентный документ 1: Nature. 2018, vol. 15, p. 709-720

Непатентный документ 2: Molecules. 2017, vol. 22, e1551

Непатентный документ 3: N. Engl. J. Med. 2012, vol. 367, p. 107-114

Непатентный документ 4: N. Engl. J. Med. 2012, vol. 367, p. 1694-1703

Непатентный документ 5: JAMA. 2017, vol. 317, no. 18, p. 1844-1853

Непатентный документ 6: Ann. Oncol. 2015, vol. 26, no. 5, p. 894-901

Непатентный документ 7: Cancer Res. 2013, vol. 73, no. 13, p. 4050-4060

Непатентный документ 8: Cancer Cell. 2014, vol. 25, no. 5, p. 697-710

Непатентный документ 9: J. Clin. Oncol. 2017, vol. 35, no. 15, suppl., 2506

Непатентный документ 10: Nat. Rev. Clin. Oncol. 2014, vol. 11, p. 385-400

Краткое изложение сущности изобретения

Техническая задача

Некоторые средства, стабилизирующие комплекс RAF/МЕК, или ингибиторы МЕК, которые применимы для лечения или предупреждения пролиферативных клеточных нарушений (в частности, раковых заболеваний), являются известными, однако имеющиеся в настоящее время возможности все же не являются достаточными для удовлетворения изменяющихся потребностей потребителей.

В этой ситуации согласно изобретению было обнаружено, что конкретные производные ариламида (соединения, соли или сольваты, соответствующие параграфам (A1)-(A16) и (B1)-(B3), приведенным ниже) обладают стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/МЕК и/или ингибирующей активностью по отношению к МЕК и они применимы для лечения или предупреждения пролиферативных клеточных нарушений, в частности, раковых заболеваний. Задачей авторов настоящего изобретения являлась разработка препарата, содержащего такое производное ариламида.

Однако авторы настоящего изобретения обнаружили, что при обработке композиции, состоящей из такого производного ариламида и, например, гидрата лактозы, кислым раствором растворение производного ариламида в искусственном кишечном соке существенно уменьшается, т.е. что при пероральном введении композиции в живой организм производное ариламида может плохо всасываться в живом организме. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что в случае композиции, состоящей из такого производного ариламида и, например, маннита, производное ариламида, содержащееся в композиции, легко разлагается.

Задачей настоящего изобретения является получение композиции, содержащей такое производное ариламида, композиция обладает хорошими характеристиками в отношении растворения и/или стабильности производного ариламида, содержащегося в композиции.

Решение задачи

Для решения указанной выше задачи авторы настоящего изобретения провели тщательное исследование и обнаружили, что одновременное присутствие в композиции диспергирующего средства может обеспечить улучшенное растворение производного ариламида, содержащегося в композиции, и одновременное присутствие в композиции основного соединения может обеспечить улучшенную стабильность производного ариламида, содержащегося в композиции. Таким образом, авторы настоящего изобретения решили задачи настоящего изобретения.

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей производное ариламида, соответствующее любому из параграфов (A1)-(A16) и (B1)-(B3), приведенных ниже, и диспергирующее средство.

Настоящее изобретение также относится к композиции, содержащей производное ариламида, соответствующее любому из параграфов (A1)-(A16) и (B1) и (B3), приведенных ниже, и основное соединение.

Настоящее изобретение также относится к композиции, содержащей производное ариламида, соответствующее любому из параграфов (A1)-(A16) и (B1) и (B3), приведенных ниже, диспергирующее средство, и основное соединение.

В случаях, когда содержится диспергирующее средство, композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает хорошими характеристиками в отношении растворения производного ариламида, содержащегося в композиции. Точнее, даже после обработки, например, кислым раствором (например, первая среда для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии или FaSSGF (искусственный желудочный сок натощак)) в течение 60 мин производное ариламида обладает хорошими характеристиками в отношении растворения в искусственном кишечном соке (например, FaSSIF (искусственный кишечный сок натощак) или FeSSIF (искусственный кишечный сок после еды)). Таким образом, можно предположить, что при пероральном введении композиции в живой организм производное ариламида хорошо всасывается в живом организме.

В случаях, когда содержится основное соединение, композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает хорошими характеристиками в отношении стабильности производного ариламида, содержащегося в композиции. Точнее, если композицию хранят, например, в плотно закрытом сосуде при 80°C в течение 2 недель или при 40°C в течение 3 месяцев, то производное ариламида, содержащееся в композиции, не подвергается быстрому разложению и обладает высокой стабильности при хранении. Так, например, в случае производного ариламида формулы (A14), приведенной ниже, даже после хранения при 80°C в течение 2 недель содержание продукта его гидролиза (соединение формулы (X)), представленное в приведенном ниже примере исследования 12) составляет, например, 3,0 мас.% или менее в пересчете на содержание производного ариламида.

Примеры диспергирующего средства, содержащегося в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, включают метилцеллюлозу, поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлозу, кополивидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты, поливинилпирролидон и ацетат-сукцинат гипромеллозы, причем предпочтительными являются метилцеллюлоза, поливиниловый спирт и гидроксипропилцеллюлоза, и особенно предпочтительной является метилцеллюлоза.

Содержание диспергирующего средства в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет, например, от 0,1 до 20 мас.ч., предпочтительно от 0,2 до 10 мас.ч. и более предпочтительно от 1 до 10 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. производного ариламида.

Примеры основного соединения, содержащегося в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, включают меглумин, аргинин, гистидин, оксид магния, силикат кальция и стеарат магния, причем предпочтительными являются меглумин и аргинин, и особенно предпочтительным является меглумин.

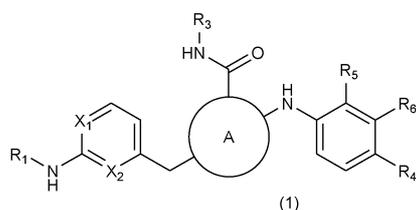
Содержание основного соединения в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет, например, от 0,2 до 40 мас.ч., предпочтительно от 0,5 до 20 мас.ч. и более предпочтительно от 1 до 10 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. производного ариламида.

Производное ариламида, содержащееся в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, описано ниже.

В одном объекте производным ариламида, предлагаемым в настоящем изобретении, является соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (A1)-(A6), приведенных ниже.

(A1) Соединение, описываемое общей формулой (1), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли:

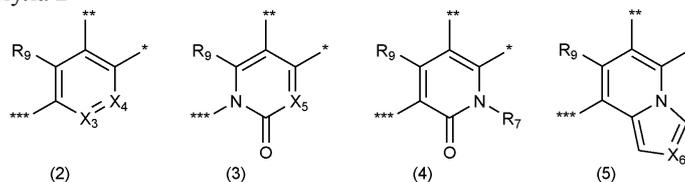
Химическая формула 1



в которой

кольцо А представляет собой группу, описываемую общей формулой (2), (3), (4) или (5), приведенной ниже (где связи, обозначенные с помощью *, ** и ***, соединены с -NH-, -CONH- и -CH₂- соответственно).

Химическая формула 2



X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ и X₆ все независимо обозначают -CR₂= или -N=;

R₂ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₈ или -S(=O)₂-R₈;

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой, C₁-C₆-алкоксигруппой, C₃-C₆-циклоалкильной группой или C₃-C₆-гетероциклоалкильной группой), моноциклическую или бициклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой или C₁-C₆-алкоксигруппой), или моноциклическую или бициклическую C₃-C₆-гетероциклоалкильную группу;

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой), C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкильной группой) или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой);

R₅ обозначает атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₄ обозначает атом водорода, атом галогена, C₁-C₆-алкильную группу, C₂-C₇-алкенильную группу, C₂-C₇-алкинильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкилтиогруппу, или R₆ и R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ненасыщенное 5-членное гетероциклическое кольцо;

R₇ обозначает атом водорода или C₁-C₆-алкильную группу и

R₉ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу.

(A2) Соединение, соль или сольват, соответствующий параграфу (A1), в котором кольцо А представляет собой группу, описываемую общей формулой (2) или (4);

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

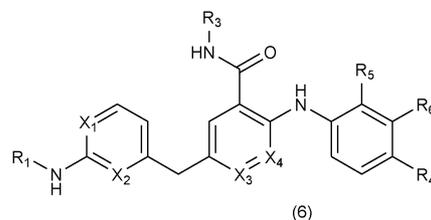
R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₄ обозначает атом галогена или циклопропильную группу и

R₇ обозначает атом водорода или метильную группу.

(A3) Соединение, соль или сольват, соответствующий параграфу (A1), где соединением, описываемым общей формулой (1), является соединение, описываемое общей формулой (6), приведенной ниже:

Химическая формула 3



в которой

X₁, X₂, X₃ и X₄ все независимо обозначают -CR₂= или -N=;

R₂ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₈ или -S(=O)₂-R₈;

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-

алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R₅ обозначает атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу и

R₄ обозначает атом галогена или циклопропильную группу.

(A4) Соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (A1) - (A3), в котором R₂ обозначает атом водорода или атом галогена;

R₈ обозначает C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R₅ обозначает атом галогена и

R₆ обозначает атом водорода и R₄ обозначает атом галогена или циклопропильную группу.

(A5) Соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (A1)-(A3), в котором R₂ обозначает атом водорода или атом фтора;

R₈ обозначает C₁-C₄-алкильную группу (эта C₁-C₄-алкильная группа необязательно замещена атомом фтора или C₁-C₄-алкоксигруппой) или циклопропильную группу (эта циклопропильная группа необязательно замещена C₁-C₄-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₄-алкильную группу, циклопропильную группу или C₁-C₄-алкоксигруппу (эта C₁-C₄-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R₅ обозначает атом фтора и

R₆ обозначает атом водорода и R₄ обозначает атом йода или циклопропильную группу.

(A6) Соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (A1) - (A3), в котором:

R₂ обозначает атом фтора;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₈;

R₈ обозначает C₁-C₄-алкильную группу;

R₃ обозначает атом водорода или циклопропильную группу;

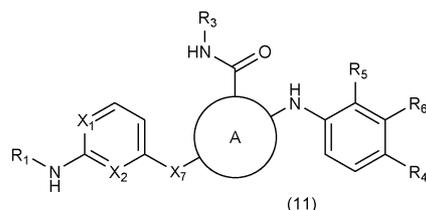
R₅ обозначает атом фтора и

R₆ обозначает атом водорода и R₄ обозначает атом йода или циклопропильную группу.

В другом объекте производным ариламида, предлагаемым в настоящем изобретении, является соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (A7)-(A10), приведенных ниже. Соединения, соли или сольваты, соответствующие параграфу (A7), приведенному ниже, включают соединения, соли или сольваты, соответствующие параграфам (A1)-(A6).

(A7) Соединение, описываемое общей формулой (11), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли:

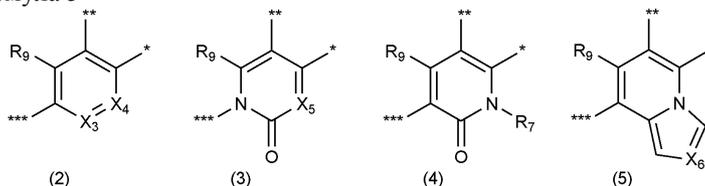
Химическая формула 4



в которой

кольцо А представляет собой группу, описываемую общей формулой (2), (3), (4) или (5), приведенной ниже (где связи, обозначенные с помощью *, ** и ***, соединены с -NH-, -CONH- и -X₇- соответственно):

Химическая формула 5



X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ и X₆ все независимо обозначают -CR₂= или -N=;

R₂ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

X₇ обозначает -(CH₂)_m- или -O- и m равно 1, 2 или 3;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₈ или -S(=O)₂-R₈;

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой, C₁-C₆-алкоксигруппой, C₃-C₆-циклоалкильной группой или C₃-C₆-гетероциклоалкильной группой), моноциклическую или бициклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой или C₁-C₆-

алкоксигруппой), или моноциклическую или бициклическую C₃-C₆-гетероциклоалкильную группу;

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой), C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкильной группой) или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой);

R₅ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₄ обозначает атом водорода, атом галогена, C₁-C₆-алкильную группу, C₂-C₇-алкенильную группу, C₂-C₇-алкинильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкилтиогруппу, или R₆ и R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ненасыщенное 5-членное гетероциклическое кольцо;

R₇ обозначает атом водорода или C₁-C₆-алкильную группу и

R₉ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу.

(A8) Соединение, соль или сольват, соответствующий параграфу (A7), в котором кольцо А представляет собой группу, описываемую общей формулой (2) или (4);

X₇ обозначает -CH₂-;

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R₅ обозначает атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

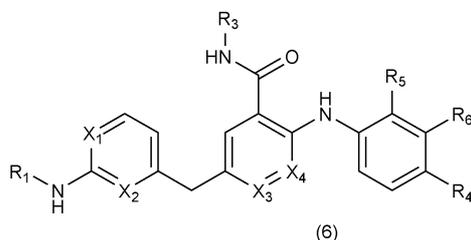
R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₄ обозначает атом галогена или циклопропильную группу и

R₇ обозначает атом водорода или метильную группу.

(A9) Соединение, соль или сольват, соответствующий параграфу (A7), где соединением, описываемым общей формулой (11), является соединение, описываемое общей формулой (6), приведенной ниже.

Химическая формула 6



в которой

X₁, X₂, X₃ и X₄ все независимо обозначают -CR₂= или -N=;

R₂ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₈ или -S(=O)₂-R₈;

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R₅ обозначает атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу и

R₄ обозначает атом галогена или циклопропильную группу.

(A10) Соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (A7)-(A9), в котором R₂ обозначает атом водорода или атом галогена;

R₈ обозначает C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R₅ обозначает атом галогена и

R₆ обозначает атом водорода и R₄ обозначает атом галогена или циклопропильную группу.

В другом объекте производным ариламида, предлагаемым в настоящем изобретении, является со-

единение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (A11)-(A16), приведенных ниже. Соединения, соли или сольваты, соответствующие параграфу (A7), включают соединения, соли или сольваты, соответствующие параграфам (A11)-(A16), приведенным ниже.

(A11) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, указанное соединение выбрано из следующих:

- N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-2),
 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-1),
 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-1),
 N-циклопропил-5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-4),
 N-циклопропил-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-фторэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-6),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид (соединение A-8),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид (соединение A-13),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-25),
 5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-30),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропан-2-илсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-31),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-33),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метилпропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-34),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-35),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-41),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-гидроксиэтокси)бензамид (соединение B-1),
 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение D-4),
 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид (соединение E-1),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид (соединение E-7),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензамид (соединение E-13),
 4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение I-1),
 N-циклопропил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-5),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид (соединение A-15),
 3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-метилсульфаниланилино)бензамид (соединение A-18),
 2-(4-этинил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-20),
 2-(4-бром-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-27),
 2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-N-метоксибензамид (соединение E-9),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(оксан-4-илсульфониламино)фенил]метил]бензамид (соединение E-23),
 2-[4-(диформетилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение H-1),
 3,4-дифтор-2-[(4-фтор-1-бензотиофен-5-ил)амино]-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-

4-ил]метил]бензамид (соединение Н-3),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]оксибензамид (соединение Н-4),

2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-8),

2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-10),

5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-14),

5-(2-фтор-4-йоданилино)-2-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]пиридин-4-карбоксамид (соединение L-1),

5-(2-фтор-4-йоданилино)-8-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]имидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид (соединение M-1),

5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение N-1),

5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение N-2),

4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-1), и

1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-2).

(A12) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, указанное соединение выбрано из следующих:

N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-2),

2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-1),

2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-1),

N-циклопропил-5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-4),

N-циклопропил-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-фторэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-6),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид (соединение A-8),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид (соединение A-13),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-25),

5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-30),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропан-2-илсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-31),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-33),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метилпропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-34),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-35),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-41),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-гидроксиэтокси)бензамид (соединение B-1),

5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение D-4),

5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид (соединение E-1),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид (соединение E-7),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензамид (соединение E-13),

4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бен-

замид (соединение I-1), и

N-циклопропил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-5).

(A13) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, указанное соединение выбрано из следующих:

N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-2),

2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-1) и

2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-1).

(A14) 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-1) или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли.

(A15) 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-1) или его натриевая соль, или его калиевая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли.

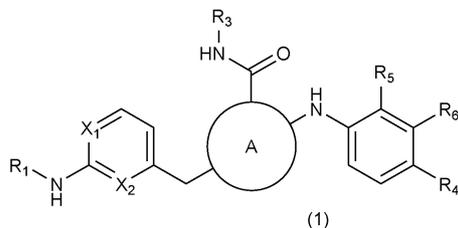
(A16) Натриевая соль 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида (соединение A-1).

Соединения, соли или сольваты, соответствующие параграфам (A1)-(A16), обладают высокой стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/MEK и их можно применять в качестве активных ингредиентов терапевтических или профилактических средств, предназначенных для пролиферативных клеточных нарушений, в частности, раковых заболеваний (точнее, раковых заболеваний с мутацией RAS). Поэтому композицию, содержащую соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (A1)-(A16), и диспергирующее средство и/или основное соединение, можно применять в качестве фармацевтической композиции. Кроме того, композицию, содержащую соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (A1)-(A16), и диспергирующее средство и/или основное соединение, можно применять в качестве фармацевтической композиции, предназначенной для лечения или предупреждения пролиферативного клеточного нарушения, в частности рака.

В другом объекте производным ариламида, предлагаемым в настоящем изобретении, является соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (B1) - (B3), приведенных ниже.

(B1) Соединение, описываемое общей формулой (1), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли.

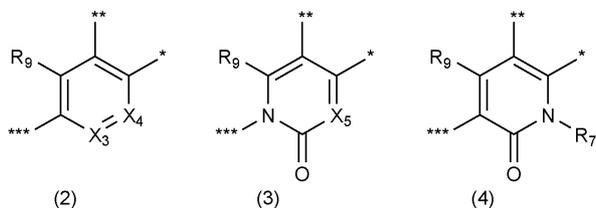
Химическая формула 7



в которой

кольцо А представляет собой группу, описываемую общей формулой (2), (3) или (4), приведенной ниже (где связи, обозначенные с помощью *, ** и ***, соединены с -NH-, -CONH- и -CH₂- соответственно).

Химическая формула 8



X₁, X₂, X₃, X₄ и X₅ все независимо обозначают -CR₂= или -N=;

R₂ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₄-алкильную группу;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₈ или -S(=O)₂-R₈;

R₈ обозначает C₁-C₄-алкильную группу (эта C₁-C₄-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой, C₁-C₄-алкоксигруппой, C₃-C₆-циклоалкильной группой или C₃-C₆-гетероциклоалкильной группой) или C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₄-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу;

R₅ обозначает атом галогена;

R₆ обозначает атом водорода и R₄ обозначает атом галогена или C₃-C₆-циклоалкильную группу;

R₇ обозначает C₁-C₄-алкильную группу и

R₉ обозначает атом водорода.

(B2) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, указанное соединение выбрано из следующих:

2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-1),

(+/-)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-гидроксипропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-17),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(оксетан-3-илметилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-21),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-25),

5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-30),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-33),

5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-40),

3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-фторэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-42),

5-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид (соединение B-16),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение C-3),

2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-10),

5-(2-фтор-4-йоданилино)-2-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]пиридин-4-карбоксамид (соединение L-1),

5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение N-1),

1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-2),

1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метокси-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-5) и

N-циклопропил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-6).

(B3) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, указанное соединение выбрано из следующих:

(+/-)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-гидроксипропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-17),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(оксетан-3-илметилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-21),

5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-40),

3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-фторэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-42),

5-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид (соединение B-16),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение C-3),

1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метокси-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-5) и

N-циклопропил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-6).

Соединения, соли или сольваты, соответствующие параграфам (B1)-(B3), обладают высокой ингибирующей активностью по отношению к MEK и их можно применять в качестве активных ингредиентов терапевтических или профилактических средств, предназначенных для пролиферативных клеточных нарушений, в частности, раковых заболеваний (точнее, раковых заболеваний с мутацией RAF). Поэтому композицию, содержащую соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (B1)-(B3), и диспергирующее средство и/или основное соединение, можно применять в качестве фарма-

цветической композиции. Кроме того, композицию, содержащую соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (B1)-(B3), и диспергирующее средство и/или основное соединение, можно применять в качестве фармацевтической композиции, предназначенной для лечения или предупреждения пролиферативного клеточного нарушения, в частности рака.

Объекты настоящего изобретения также включают композиции или способы, соответствующие параграфам D1-D19, приведенным ниже, например:

D1: Композиция, содержащая: соединение, описываемое общей формулой (1), представленной в параграфе (A1), приведенном выше, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли; и диспергирующее средство.

D2: Композиция, соответствующая параграфу D1, где указанным диспергирующим средством является по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из метилцеллюлозы, поливинилового спирта, гидроксипропилцеллюлозы, кополивинона, гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимера метакриловой кислоты, поливинилпирролидона и ацетат-сукцинат гипромеллозы.

D3: Композиция, соответствующая параграфу D1 или D2, где указанным диспергирующим средством является метилцеллюлоза.

D4: Композиция, соответствующая любому из параграфов D1-D3, где содержание указанного диспергирующего средства составляет от 0,1 до 20 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. указанного соединения общей формулы (1), указанной соли или указанного сольвата.

D5: Композиция, соответствующая любому из параграфов D1-D4, где после обработки указанной композиции первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии в течение 60 мин растворение указанного соединения общей формулы (1), указанной соли или указанного сольвата в FaSSiF улучшается по сравнению со случаем, когда не содержится указанное диспергирующее средство.

D6: Композиция, соответствующая любому из параграфов D1-D5, дополнительно содержащая основное соединение.

D7: Композиция, содержащая: соединение, описываемое общей формулой (1), представленной в параграфе (A1), приведенном выше, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли; и основное соединение.

D8: Композиция, соответствующая параграфу D6 или D7, где указанным основным соединением является по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из меглумина, аргинина, гистидина, оксида магния, силиката кальция и стеарата магния.

D9: Композиция, соответствующая любому из параграфов D6-D8, где указанным основным соединением является меглумин.

D10: Композиция, соответствующая любому из параграфов D6-D9, где содержание указанного основного соединения составляет от 0,2 до 40 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. указанного соединения общей формулы (1), указанной соли или указанного сольвата.

D11: Композиция, соответствующая любому из параграфов D6-D10, где при хранении указанной композиции в плотно закрытом сосуде при 80°C в течение 2 недель стабильность указанного соединения общей формулы (1), указанной соли или указанного сольвата улучшается по сравнению со случаем, когда не содержится указанное основное соединение.

D12: Композиция, соответствующая любому из параграфов D1-D11, где кольцо A представляет собой группу, описываемую общей формулой (2) или (4), представленной в параграфе (A1), приведенном выше;

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₄ обозначает атом галогена или циклопропильную группу и

R₇ обозначает атом водорода или метильную группу.

D13: Композиция, соответствующая любому из параграфов D1-D12, где указанным соединением общей формулы (1) является 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид.

D14: Композиция, соответствующая любому из параграфов D1-D13, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

D15: Композиция, соответствующая любому из параграфов D1-D14, где содержание указанного соединения общей формулы (1), указанной соли или указанного сольвата составляет 10 мас.% или менее в пересчете на массу указанной композиции.

D16: Композиция, соответствующая любому из параграфов D1-D15, где содержание указанного соединения общей формулы (1), указанной соли или указанного сольвата составляет 7 мас.% или менее в

пересчете на массу указанной композиции.

D17: Композиция, соответствующая любому из параграфов D1-D16, где содержание указанного соединения общей формулы (1), указанной соли или указанного сольвата составляет 5 мас.% или менее в пересчете на массу указанной композиции.

D18: Композиция, соответствующая любому из параграфов D1-D17, находящаяся в форме капсулы или таблетки.

D19: Способ получения композиции, соответствующей любому из параграфов D1-D18, способ включает получение смеси, содержащей: указанное соединение общей формулы (1), указанную соль или указанный сольват и указанное диспергирующее средство и/или указанное основное соединение.

Объекты настоящего изобретения также включают композиции, соответствующие параграфам E1-E7, приведенным ниже, например:

E1: Композиция, содержащая 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, вместе с соединением, описываемым формулой (X), приведенной ниже в примере исследования 12, где содержание указанного соединения формулы (X) составляет 3,0 мас.% или менее в пересчете на содержание указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата.

E2: Композиция, содержащая 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, вместе с соединением, описываемым формулой (X), приведенной ниже в примере исследования 12, где площадь пика указанного соединения формулы (X), которая получена при проведении анализа указанной композиции с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), составляет 3,0% или менее в пересчете на площадь пика указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата, которая получена при проведении указанного анализа с помощью ВЭЖХ.

E3: Композиция, содержащая 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, и основное соединение, вместе с соединением, описываемым формулой (X), приведенной ниже в примере исследования 12, где содержание указанного соединения формулы (X) составляет 3,0 мас.% или менее в пересчете на содержание указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата.

E4: Композиция, содержащая 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, и основное соединение, вместе с соединением, описываемым формулой (X), приведенной ниже в примере исследования 12, где площадь пика указанного соединения формулы (X), которая получена при проведении анализа указанной композиции с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), составляет 3,0% или менее в пересчете на площадь пика указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата, которая получена при проведении указанного анализа с помощью ВЭЖХ.

E5: Композиция, соответствующая параграфу E3 или E4, где указанным основным соединением является по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из меглумаина, аргинина, гистидина, оксида магния, силиката кальция и стеарата магния.

E6: Композиция, соответствующая любому из параграфов E3-E5, где указанным основным соединением является меглумин.

E7: Композиция, соответствующая любому из параграфов E3-E6, где содержание указанного основного соединения составляет от 0,2 до 40 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата.

Объекты настоящего изобретения также включают композиции, соответствующие параграфам Q1 - Q24, приведенным ниже, например:

Q1: Композиция, содержащая 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли; и диспергирующее средство.

Q2: Композиция, содержащая натриевую соль 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида и диспергирующее средство.

Q3: Композиция, соответствующая параграфу Q1 или Q2, где указанным диспергирующим средством является по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из метилцеллюлозы, поливинилового спирта и гидроксипропилцеллюлозы.

Q4: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q1-Q3, где указанным диспергирующим средством является метилцеллюлоза.

Q5: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q1-Q4, где содержание указанного диспергирующего средства составляет от 0,1 до 20 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата.

Q6: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q1-Q5, где содержание указанного диспергирующего средства составляет от 0,2 до 10 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата.

Q7: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q1-Q6, где содержание указанного диспергирующего средства составляет от 1 до 10 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата.

Q8: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q1-Q7, дополнительно содержащая основное соединение.

Q9: Композиция, содержащая 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли; и основное соединение.

Q10: Композиция, содержащая натриевую соль 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида и основное соединение.

Q11: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q8-Q10, где указанным основным соединением является по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из меглумина и аргинина.

Q12: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q8-Q11, где указанным основным соединением является меглумин.

Q13: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q8-Q12, где содержание указанного основного соединения составляет от 0,2 до 40 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата.

Q14: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q8-Q13, где содержание указанного основного соединения составляет от 0,5 до 20 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата.

Q15: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q8-Q14, где содержание указанного основного соединения составляет от 1 до 10 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата.

Q16: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q1-Q15, дополнительно содержащая инертный наполнитель.

Q17: Композиция, соответствующая параграфу Q16, где указанным инертным наполнителем является маннит.

Q18: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q1-Q17, дополнительно содержащая смазывающее вещество.

Q19: Композиция, соответствующая параграфу Q18, где указанным смазывающим веществом является стеарат магния.

Q20: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q1-Q19, где содержание указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата составляет 10 мас.% или менее в пересчете на массу указанной композиции.

Q21: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q1-Q20, где содержание указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата составляет 7 мас.% или менее в пересчете на массу указанной композиции.

Q22: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q1-Q21, где содержание указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата составляет 5 мас.% или менее в пересчете на массу указанной композиции.

Q23: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q1-Q22, находящаяся в форме капсулы или таблетки.

Q24: Композиция, соответствующая любому из параграфов Q1-Q23, которая представляет собой фармацевтический препарат.

Объекты настоящего изобретения также включают случаи применения или способы, соответствующие параграфам F1 - F6, приведенным ниже, например:

F1: Применение композиции, соответствующей любому из параграфов D1-D18, E1-E7 и Q1-Q24, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения пациента, нуждающегося в лечении указанным соединением общей формулы (1), указанным 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамидом, указанной солью или указанным сольватом.

F2: Способ лечения пациента, нуждающегося в лечении указанным соединением общей формулы (1), указанным 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамидом, указанной солью или указанным сольватом, включающий введение указанному пациенту композиции, соответствующей любому из параграфов D1-D18, E1-E7 и Q1-Q24.

F3: Применение композиции, соответствующей любому из параграфов D1-D18, E1-E7 и Q1-Q24, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или предупреждения пролиферативного клеточного нарушения.

F4: Применение, соответствующее параграфу F3, где указанным пролиферативным клеточным нарушением является рак.

F5: Способ лечения или предупреждения пролиферативного клеточного нарушения у пациента, который включает введение указанному пациенту композиции, соответствующей любому из параграфов D1-D18, E1-E7 и Q1-Q24.

F6: Способ, соответствующий параграфу F5, где указанным пролиферативным клеточным нарушением является рак.

Объекты настоящего изобретения также включают случаи применения, соответствующие параграфам G1-G8, приведенным ниже, например:

G1: Применение диспергирующего средства для получения композиции, содержащей соединение, описываемое общей формулой (1), представленной в параграфе (A1), приведенном выше, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли.

G2: Применение основного соединения для получения композиции, содержащей соединение, описываемое общей формулой (1), представленной в параграфе (A1), приведенном выше, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли.

G3: Применение диспергирующего средства и основного соединения для получения композиции, содержащей соединение, описываемое общей формулой (1), представленной в параграфе (A1), приведенном выше, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли.

G4: Применение, соответствующее параграфу G1 или G3, где указанным диспергирующим средством является по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из метилцеллюлозы, поливинилового спирта, гидроксипропилцеллюлозы, кополивидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимера метакриловой кислоты, поливинилпирролидона и ацетат-сукцинат гипромеллозы.

G5: Применение, соответствующее параграфу G4, где указанным диспергирующим средством является метилцеллюлоза.

G6: Применение, соответствующее параграфу G2 или G3, где указанным основным соединением является по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из меглумина, аргинина, гистидина, оксида магния, силиката кальция и стеарата магния.

G7: Применение, соответствующее параграфу G6, где указанным основным соединением является меглумин.

G8: Применение, соответствующее любому из параграфов G1-G7, где указанным соединением общей формулы (1) является 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид.

Объекты настоящего изобретения также включают способы, соответствующие параграфам K1-K10, приведенным ниже, например:

K1: Способ улучшения растворения соединения, описываемого общей формулой (1), представленной в параграфе (A1), приведенном выше, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемого сольвата указанного соединения или соли, содержащейся в композиции, который включает обеспечение возможности одновременного присутствия в указанной композиции диспергирующего средства.

K2: Способ, соответствующий параграфу K1, где указанным растворением является растворение указанного соединения общей формулы (1), указанной соли или указанного сольвата в FaSSIF после обработки указанной композиции первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии в течение 60 мин.

K3: Способ, соответствующий параграфу K1 или K2, где указанным диспергирующим средством является по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из метилцеллюлозы, поливи-

нилового спирта, гидроксипропилцеллюлозы, кополивидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимера метакриловой кислоты, поливинилпирролидона и ацетат-сукцинат гипромеллозы.

К4: Способ, соответствующий любому из параграфов К1-К3, где указанным диспергирующим средством является метилцеллюлоза.

К5: Способ, соответствующий любому из параграфов К1-К4, где указанная композиция дополнительно содержит основное соединение.

К6: Способ, соответствующий параграфу К5, где указанным основным соединением является по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из меглумина, аргинина, гистидина, оксида магния, силиката кальция и стеарата магния.

К7: Способ, соответствующий параграфу К5 или К6, где указанным основным соединением является меглумин.

К8: Способ, соответствующий любому из параграфов К1-К7, где указанная композиция дополнительно содержит инертный наполнитель.

К9: Способ, соответствующий параграфу К8, где указанным инертным наполнителем является маннит.

К10: Способ, соответствующий любому из параграфов К1-К9, где указанным соединением общей формулы (1) является 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид.

Объекты настоящего изобретения также включают способы, соответствующие параграфам L1-L10, приведенным ниже, например:

L1: Способ улучшения стабильности соединения, описывающегося общей формулой (1), представленной в параграфе (A1), приведенном выше, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемого сольвата указанного соединения или соли, содержащейся в композиции, который включает обеспечение возможности одновременного присутствия в указанной композиции основного соединения.

L2: Способ, соответствующий параграфу L1, где указанной стабильностью является стабильность указанного соединения общей формулы (1), указанной соли или указанного сольвата при хранении указанной композиции в плотно закрытом сосуде при 80°C в течение 2 недель.

L3: Способ, соответствующий параграфу L1 или L2, где указанным основным соединением является по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из меглумина, аргинина, гистидина, оксида магния, силиката кальция и стеарата магния.

L4: Способ, соответствующий любому из параграфов L1-L3, где указанным основным соединением является меглумин.

L5: Способ, соответствующий любому из параграфов L1-L4, где указанная композиция дополнительно содержит диспергирующее средство.

L6: Способ, соответствующий параграфу L5, где указанным диспергирующим средством является по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из метилцеллюлозы, поливинилового спирта, гидроксипропилцеллюлозы, кополивидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимера метакриловой кислоты, поливинилпирролидона и ацетат-сукцинат гипромеллозы.

L7: Способ, соответствующий параграфу L5 или L6, где указанным диспергирующим средством является метилцеллюлоза.

L8: Способ, соответствующий любому из параграфов L1-L7, где указанная композиция дополнительно содержит инертный наполнитель.

L9: Способ, соответствующий параграфу L8, где указанным инертным наполнителем является маннит.

L10: Способ, соответствующий любому из параграфов L1-L9, где указанным соединением общей формулы (1) является 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид.

Преимущества настоящего изобретения

В соответствии с настоящим изобретением получена композиция, содержащая конкретное производное ариламида, которое обладает стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/MEK и/или ингибирующей активностью по отношению к MEK, и применимо для лечения или предупреждения пролиферативного клеточного нарушения, в частности, рака, композиция обладает хорошими характеристиками в отношении растворения и/или стабильности производного ариламида, содержащегося в композиции.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена порошковая рентгенограмма образца A-1a (форма I).

На фиг. 2 представлена порошковая рентгенограмма образца A-1b.

На фиг. 3 представлена порошковая рентгенограмма образца A-1c.

На фиг. 4 представлены сенсограммы, иллюстрирующие изменение количества связанной MEK1, нанесенной на поверхность сенсорного чипа, на которой иммобилизована RAF1, вместе с исследуемым соединением (ref-2, ref-3, ref-4, A-1, ref-1, ref-5 или B-1), с течением времени.

На фиг. 5 представлены сенсограммы, иллюстрирующие изменение количества связанной MEK1, нанесенной на поверхность сенсорного чипа, на которой иммобилизована RAF1, вместе с исследуемым соединением (A-2, A-25, J-1, E-1, M-1, N-1 или H-3), с течением времени.

На фиг. 6 представлены сенсограммы, иллюстрирующие изменение количества связанной MEK1, нанесенной на поверхность сенсорного чипа, на которой иммобилизована RAF1, вместе с исследуемым соединением (I-1, H-4, L-1, P-1, E-7 или A-27), с течением времени.

На фиг. 7 представлены сенсограммы, иллюстрирующие изменение количества связанной MEK1, нанесенной на поверхность сенсорного чипа, на которой иммобилизована RAF1, вместе с исследуемым соединением (A-33, A-18, N-2, A-20, A-8, E-13 или H-1), с течением времени.

На фиг. 8 представлены сенсограммы, иллюстрирующие изменение количества связанной MEK1, нанесенной на поверхность сенсорного чипа, на которой иммобилизована RAF1, вместе с исследуемым соединением (P-2, A-41, E-9, A-6, J-14, A-31 или A-34), с течением времени.

На фиг. 9 представлены сенсограммы, иллюстрирующие изменение количества связанной MEK1, нанесенной на поверхность сенсорного чипа, на которой иммобилизована RAF1, вместе с исследуемым соединением (A-35, A-30, D-4, A-15, J-8, J-5 или A-4), с течением времени.

На фиг. 10 представлены сенсограммы, иллюстрирующие изменение количества связанной MEK1, нанесенной на поверхность сенсорного чипа, на которой иммобилизована RAF1, вместе с исследуемым соединением (A-13, E-23 или J-10), с течением времени.

На фиг. 11 представлены сенсограммы, иллюстрирующие изменение количества связанной MEK1, нанесенной на поверхность сенсорного чипа, на которой иммобилизована RAF1, вместе с исследуемым соединением (gef-4, A-1, P-2 или A-6), с течением времени.

На фиг. 12 представлены полученные с помощью электрофореза изображения, иллюстрирующие результаты, полученные путем анализа с помощью вестерн-блоттинга, для белков (p-MEK, MEK, p-ERK и ERK), экстрагированных из клеток A549, выращенных в присутствии исследуемого соединения (gef-5 или соединения A-1).

На фиг. 13 представлена зависимость, иллюстрирующая изменение объема опухоли (среднее значение \pm CO (стандартное отклонение)) с течением времени у голых мышей, которым подкожно трансплантировали клетки рака легких человека Calu-6.

На фиг. 14 представлена зависимость, иллюстрирующая изменение концентрации (среднее значение \pm CO) соединения A-1 с течением времени в растворе, полученном при обработке композиции, содержащей натриевую соль соединения A-1 (образец 1, 2, 3, 4 или 5), первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии; и после добавления к ней FaSSIF и последующего перемешивания.

На фиг. 15 представлена зависимость, иллюстрирующая изменение концентрации (среднее значение \pm CO) соединения A-1 с течением времени в растворе, полученном при обработке композиции, содержащей натриевую соль соединения A-1 (образец 6, 7, 8 или 9), первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии; и после добавления к ней FaSSIF и последующего перемешивания.

На фиг. 16 представлена зависимость, иллюстрирующая изменение концентрации (среднее значение \pm CO) соединения A-1 с течением времени в растворе, полученном при обработке композиции, содержащей натриевую соль соединения A-1 (образец 10 или 11), первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии; и после добавления к ней FaSSIF и последующего перемешивания.

На фиг. 17 представлена зависимость, иллюстрирующая изменение концентрации (среднее значение \pm CO) соединения A-1 с течением времени в растворе, полученном при обработке композиции, содержащей натриевую соль соединения A-1 (образец 12 или 13), первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии; и после добавления к ней FaSSIF и последующего перемешивания.

На фиг. 18 представлена зависимость, иллюстрирующая изменение концентрации (среднее значение \pm CO) соединения A-1 с течением времени в растворе, полученном при обработке композиции, содержащей натриевую соль соединения A-1 (образец 14 или 15), первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии; и после добавления к ней FaSSIF и последующего перемешивания.

На фиг. 19 представлена зависимость, иллюстрирующая изменение концентрации (среднее значение \pm CO) соединения A-1 с течением времени в растворе, полученном при обработке композиции, содержащей натриевую соль соединения A-1 (образец 16 или 17), первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии; и после добавления к ней FaSSIF и последующего перемешивания.

На фиг. 20 представлена зависимость, иллюстрирующая изменение концентрации (среднее значение \pm CO) соединения A-1 с течением времени в растворе, полученном при обработке композиции, содержащей натриевую соль соединения A-1 (образец 18 или 19), первой средой для исследования раство-

рения в соответствии с Фармакопеей Японии; и после добавления к ней FaSSIF и последующего перемешивания.

На фиг. 21 представлена зависимость, иллюстрирующая изменение концентрации (среднее значение \pm CO) соединения А-1 с течением времени в растворе, полученном при обработке композиции, содержащей натриевую соль соединения А-1 (образец 20 или 21), первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии; и после добавления к ней FaSSIF и последующего перемешивания.

На фиг. 22 представлена зависимость, иллюстрирующая изменение концентрации (среднее значение \pm CO) соединения А-1 с течением времени в растворе, полученном при обработке композиции, содержащей натриевую соль соединения А-1 (образец 22 или 23), первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии; и после добавления к ней FaSSIF и последующего перемешивания.

Описание вариантов осуществления

Типичные варианты осуществления настоящего изобретения описаны ниже.

При использовании в настоящем изобретении термин "атом галогена" означает атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода.

При использовании в настоящем изобретении термин " C_1 - C_6 -алкильная группа" означает обладающую линейной или разветвленной цепью алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают метильную, этильную, н-пропильную, изопропильную, н-бутильную, втор-бутильную, трет-бутильную, 1-метилпропильную, н-пентильную, 1-метилбутильную, 2-метилбутильную, 3-метилбутильную, 1,1-диметилпропильную, 2,2-диметилпропильную, 1,2-диметилпропильную, 1-этилпропильную, н-гексильную, 1-метилпентильную, 2-метилпентильную, 3-метилпентильную, 4-метилпентильную, 1,1-диметилбутильную, 1,2-диметилбутильную, 1,3-диметилбутильную, 2,2-диметилбутильную, 2,3-диметилбутильную, 3,3-диметилбутильную, 1-этилбутильную и 2-этилбутильную группы.

При использовании в настоящем изобретении термин " C_2 - C_7 -алкенильная группа" означает алкенильную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от 2 до 7 атомов углерода. Примеры включают винильную, аллильную, 1-бутенильную, 2-бутенильную, 3-бутенильную, пентенильную, пентадиенильную, гексенильную, гексадиенильную, гептенильную, гептадиенильную и гептатриенильную группы.

При использовании в настоящем изобретении термин " C_2 - C_7 -алкинильная группа" означает алкинильную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от 2 до 7 атомов углерода. Примеры включают этинильную, 1-пропинильную, 2-пропинильную, 1-бутинильную, 2-бутинильную, 3-бутинильную, пентинильную, пентадиинильную, гексинильную, гексадиинильную, гептинильную, гептадиинильную и гептатриинильную группы.

При использовании в настоящем изобретении термин " C_1 - C_6 -алкоксигруппа" означает алкилоксигруппу, содержащую алкильную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу, изопропоксигруппу, н-бутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, н-пентоксигруппу и н-гексоксигруппу.

При использовании в настоящем изобретении термин " C_1 - C_6 -алкилтиогруппа" означает алкилтиогруппу, содержащую алкильную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают метилтиогруппу, этилтиогруппу, н-пропилтиогруппу, изопропилтиогруппу, н-бутилтиогруппу, втор-бутилтиогруппу, трет-бутилтиогруппу, н-пентилтиогруппу и н-гексилтиогруппу.

При использовании в настоящем изобретении термин " C_3 - C_6 -циклоалкильная группа" означает циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 6 атомов, образующих кольцо. Эта группа может являться моноциклической или бициклической, однако, если не указано иное, она является моноциклической. Примеры моноциклических групп включают циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную и циклогексильную группы. Примеры бициклических групп включают бицикло[1.1.1]пентанильную и бицикло[2.1.1]гексильную группы.

При использовании в настоящем изобретении термин " C_3 - C_6 -гетероциклоалкильная группа" означает C_3 - C_6 -циклоалкильную группу, в которой по меньшей мере один из атомов углерода, образующих кольцо, заменен на атом азота, атом кислорода или атом серы. Эта группа может являться моноциклической или бициклической, однако, если не указано иное, она является моноциклической. Примеры моноциклических групп включают тетрагидрофуранильную, тетрагидропиранильную, пирролидинильную, пиперидинильную, пиперазинильную и морфолинийную группы. Примеры бициклических групп включают оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ильную и азабицикло[2.1.1]гексанильную группы.

При использовании в настоящем изобретении термин "ненасыщенное 5-членное гетероциклическое кольцо" означает ненасыщенное 5-членное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из атомов азота, кислорода и серы. Примеры включают фуран, тиофен, пиррол, имидазол и тиа-

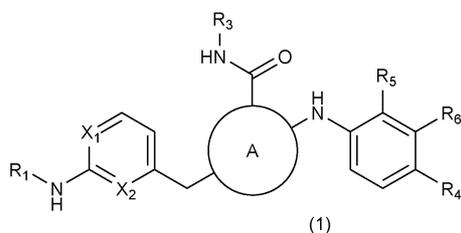
зол.

В контексте настоящего изобретения фармацевтически приемлемые соли включают: соли, полученные из неорганических кислот, такие как гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, сульфаты и фосфаты; сульфонаты, такие как метансульфонаты, бензолсульфонаты и толуолсульфонаты; карбоксилаты, такие как формиаты, ацетаты, оксалаты, малеаты, фумараты, цитраты, малаты, сукцинаты, малонаты, глюконаты, манделаты, бензоаты, салицилаты, фторацетаты, трифторацетаты, тартраты, пропионаты и глутараты; соли щелочных металлов, такие как соли лития, соли натрия, соли калия, соли цезия и соли рубидия; соли щелочно-земельных металлов, такие как соли магния и соли кальция; и соли аммония, такие как соли аммония, соли алкиламмония, соли диалкиламмония, соли триалкиламмония и соли тетраалкиламмония. Из их числа предпочтительными являются соли щелочных металлов, такие как соли лития, соли натрия, соли калия, соли цезия и соли рубидия, и более предпочтительными являются соли натрия и соли калия.

В контексте настоящего изобретения термин "фармацевтически приемлемый сольват" означает сольват, образованный, например, с водой, спиртом (например, метанолом, этанолом, 1-пропанолом или 2-пропанолом), ацетоном, диметилформамидом или диметилацетамидом. Сольватом может являться сольват, образованный с одним растворителем, или им может являться сольват, образованный с несколькими растворителями. Примерами предпочтительных сольватов являются гидраты.

Первым объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая соединение, описываемое общей формулой (1), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, и диспергирующее средство и/или основное соединение.

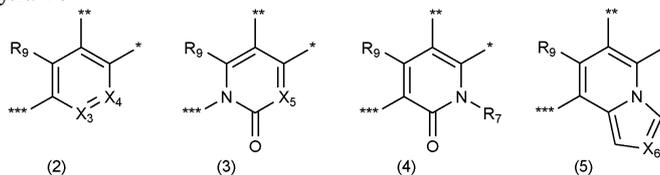
Химическая формула 9



в которой

кольцо А представляет собой группу, описываемую общей формулой (2), (3), (4) или (5), приведенной ниже (где связи, обозначенные с помощью *, ** и ***, соединены с -NH-, -CONH- и -CH₂- соответственно):

Химическая формула 10



X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ и X₆ все независимо обозначают -CR₂= или -N=;

R₂ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₈ или -S(=O)₂-R₈;

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой, C₁-C₆-алкоксигруппой, C₃-C₆-циклоалкильной группой или C₃-C₆-гетероциклоалкильной группой), моноциклическую или бициклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой или C₁-C₆-алкоксигруппой), или моноциклическую или бициклическую C₃-C₆-гетероциклоалкильную группу;

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой), C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкильной группой) или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой);

R₅ обозначает атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₄ обозначает атом водорода, атом галогена, C₁-C₆-алкильную группу, C₂-C₇-алкенильную группу, C₂-C₇-алкинильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкилтиогруппу, или R₆ и R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ненасыщенное 5-членное гетероциклическое кольцо;

R₇ обозначает атом водорода или C₁-C₆-алкильную группу и

R₉ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу.

Соединения, соли или сольваты, соответствующие первому объекту, обладают высокой стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/MEK и их можно применять для лечения или предупреждения пролиферативных клеточных нарушений, в частности, раковых заболеваний (точнее, раковых заболеваний с мутацией RAS). Многие из них обладают высокой ингибирующей активностью по отношению к MEK и такие соединения, соли или сольваты также являются подходящими в случае раковых заболеваний с мутацией RAF.

Кольцо А предпочтительно представляет собой группу, описываемую общей формулой (2) или (4), и более предпочтительно группу, описываемую общей формулой (2).

R₂ предпочтительно обозначает атом водорода или галогена, более предпочтительно атом водорода или фтора и еще более предпочтительно атом фтора.

R₁ предпочтительно обозначает -S(=O)₂-NH-R₈.

R₈ предпочтительно обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой), более предпочтительно C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой), более предпочтительно C₁-C₄-алкильную группу (эта C₁-C₄-алкильная группа необязательно замещена атомом фтора или C₁-C₄-алкоксигруппой) или циклопропильную группу (эта циклопропильная группа необязательно замещена C₁-C₄-алкильной группой) и еще более предпочтительно C₁-C₄-алкильную группу.

R₃ предпочтительно обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой), более предпочтительно атом водорода, C₁-C₄-алкильную группу, циклопропильную группу или C₁-C₄-алкоксигруппу (эта C₁-C₄-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой) и еще более предпочтительно атом водорода или циклопропильную группу.

R₅ предпочтительно обозначает атом галогена и более предпочтительно атом фтора.

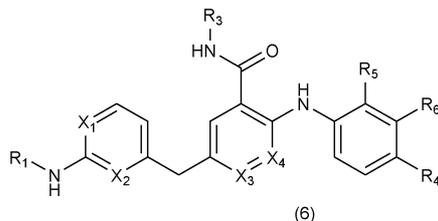
R₆ предпочтительно обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу и более предпочтительно атом водорода.

R₄ предпочтительно обозначает атом галогена или циклопропильную группу и более предпочтительно атом йода или циклопропильную группу.

R₇ предпочтительно обозначает атом водорода или метильную группу.

Соединением, описываемым общей формулой (1), предпочтительно является соединение, описываемое общей формулой (6), приведенной ниже.

Химическая формула 11



в которой

X₁, X₂, X₃ и X₄ все независимо обозначают -CR₂= или -N=;

R₂ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₈ или -S(=O)₂-R₈;

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R₅ обозначает атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу и

R₄ обозначает атом галогена или циклопропильную группу.

Примеры соединений, описываемых формулой (1), включают

N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-2),

2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-1),

2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-

ил]метил]бензамид (соединение А-1),
 N-циклопропил-5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение А-4),
 N-циклопропил-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-фторэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение А-6),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид (соединение А-8),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид (соединение А-13),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-25),
 5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение А-30),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропан-2-илсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-31),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-33),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метилпропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-34),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-35),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-41),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-гидроксизтокси)бензамид (соединение В-1),
 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение D-4),
 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид (соединение E-1),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид (соединение E-7),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензамид (соединение E-13),
 4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение I-1),
 N-циклопропил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-5),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид (соединение А-15),
 3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-метилсульфаниланилино)бензамид (соединение А-18),
 2-(4-этинил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-20),
 2-(4-бром-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-27),
 2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-N-метоксибензамид (соединение E-9),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(оксан-4-илсульфониламино)фенил]метил]бензамид (соединение E-23),
 2-[4-(дифторметилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение H-1),
 3,4-дифтор-2-[(4-фтор-1-бензотиофен-5-ил)амино]-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение H-3),
 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-8),
 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-10),
 5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-14),
 5-(2-фтор-4-йоданилино)-2-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]пиридин-4-карбоксамид (соединение L-1),
 5-(2-фтор-4-йоданилино)-8-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]имидазо[1,5-

а) пиридин-6-карбоксамид (соединение М-1),

5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение N-1),

5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение N-2),

4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-1) и

1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-2).

Из этих соединений

N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-2),

2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-1),

2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-1),

N-циклопропил-5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение А-4),

N-циклопропил-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-фторэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение А-6),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид (соединение А-8),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид (соединение А-13),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-25),

5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение А-30),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропан-2-илсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-31),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-33),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метилпропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-34),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-35),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-41),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-гидроксиэтокси)бензамид (соединение В-1),

5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение D-4),

5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид (соединение E-1),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид (соединение E-7),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензамид (соединение E-13),

4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение I-1) и

N-циклопропил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-5)

являются предпочтительными в отношении, например, ингибирующей активности по отношению к МЕК, ингибирующей активности по отношению к RAF, ингибирующей активности по отношению к пролиферации клеток и/или метаболической стабильности, причем N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-2),

2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-1) и

2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-1)

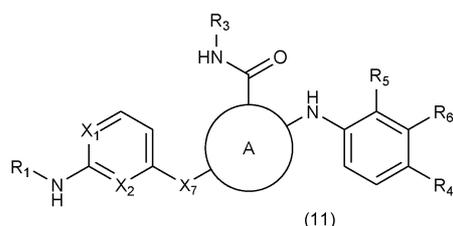
являются более предпочтительными и

2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-1) является особенно предпочтительным.

Фармацевтически приемлемой солью 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида (соединение А-1), которая является предпочтительной, является, например, натриевая соль или калиевая соль, причем особенно предпочтительной является натриевая соль.

Вторым объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая соединение, описываемое общей формулой (11), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, и диспергирующее средство и/или основное соединение:

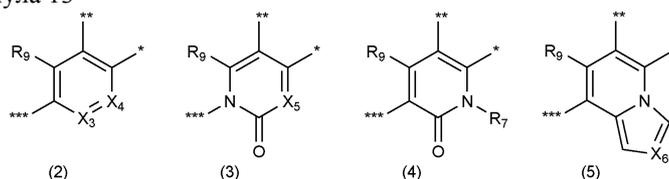
Химическая формула 12



в которой

кольцо А представляет собой группу, описываемую общей формулой (2), (3), (4) или (5), приведенной ниже (где связи, обозначенные с помощью *, ** и ***, соединены с -NH-, -CONH- и -X₇- соответственно).

Химическая формула 13



X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ и X₆ все независимо обозначают -CR₂= или -N=;

R₂ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

X₇ обозначает -(CH₂)_m- или -O- и m равно 1, 2 или 3;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₈ или -S(=O)₂-R₈;

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой, C₁-C₆-алкоксигруппой, C₃-C₆-циклоалкильной группой или C₃-C₆-гетероциклоалкильной группой), моноциклическую или бициклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой или C₁-C₆-алкоксигруппой), или моноциклическую или бициклическую C₃-C₆-гетероциклоалкильную группу;

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой), C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкильной группой) или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой);

R₅ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₄ обозначает атом водорода, атом галогена, C₁-C₆-алкильную группу, C₂-C₇-алкенильную группу, C₂-C₇-алкинильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкилтиогруппу, или R₆ и R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ненасыщенное 5-членное гетероциклическое кольцо;

R₇ обозначает атом водорода или C₁-C₆-алкильную группу и

R₉ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу.

Соединения, соли или сольваты, соответствующие второму объекту, обладают высокой стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/MEK и их можно применять для лечения или предупреждения пролиферативных клеточных нарушений, в частности, раковых заболеваний (точнее, раковых заболеваний с мутацией RAS). Многие из них обладают высокой ингибирующей активностью по отношению к MEK и такие соединения, соли или сольваты также являются подходящими в случае раковых заболеваний с мутацией RAF.

Кольцо А предпочтительно представляет собой группу, описываемую общей формулой (2) или (4), и более предпочтительно группу, описываемую общей формулой (2).

R₂ предпочтительно обозначает атом водорода или галогена, более предпочтительно атом водорода или фтора и еще более предпочтительно атом фтора.

X₇ предпочтительно обозначает -CH₂-.

R₁ предпочтительно обозначает -S(=O)₂-NH-R₈.

R₈ предпочтительно обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой), более предпочтительно C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой), более предпочтительно C₁-C₄-алкильную группу (эта C₁-C₄-алкильная группа необязательно замещена атомом фтора или C₁-C₄-алкоксигруппой) или циклопропильную группу (эта циклопропильная группа необязательно замещена C₁-C₄-алкильной группой) и еще более предпочтительно C₁-C₄-алкильную группу.

R₃ предпочтительно обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой), более предпочтительно атом водорода, C₁-C₄-алкильную группу, циклопропильную группу или C₁-C₄-алкоксигруппу (эта C₁-C₄-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой) и еще более предпочтительно атом водорода или циклопропильную группу.

R₅ предпочтительно обозначает атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу, более предпочтительно атом галогена и еще более предпочтительно атом фтора.

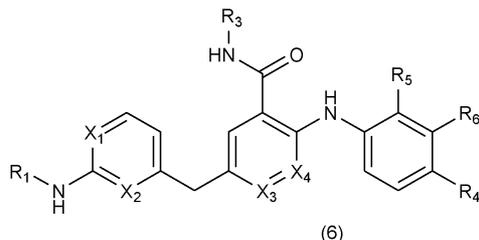
R₆ предпочтительно обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу и более предпочтительно атом водорода.

R₄ предпочтительно обозначает атом галогена или циклопропильную группу и более предпочтительно атом йода или циклопропильную группу.

R₇ предпочтительно обозначает атом водорода или метильную группу.

Соединением, описываемым общей формулой (11), предпочтительно является соединение, описываемое общей формулой (6), приведенной ниже.

Химическая формула 14



в которой

X₁, X₂, X₃ и X₄ все независимо обозначают -CR₂= или -N=;

R₂ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₈ или -S(=O)₂-R₈;

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R₅ обозначает атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу и

R₄ обозначает атом галогена или циклопропильную группу.

Примеры соединений, описываемых формулой (11), включают

N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-2),

2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-1),

2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-1),

N-циклопропил-5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение А-4),

N-циклопропил-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-фторэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение А-6),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид (соединение А-8),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид (соединение А-13),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-25),
 5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение А-30),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропан-2-илсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-31),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-33),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метилпропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-34),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-35),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-41),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-гидроксиэтокси)бензамид (соединение В-1),
 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение D-4),
 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид (соединение E-1),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид (соединение E-7),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензамид (соединение E-13),
 4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение I-1),
 N-циклопропил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-5),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид (соединение А-15),
 3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-метилсульфаниланилино)бензамид (соединение А-18),
 2-(4-этинил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-20),
 2-(4-бром-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-27),
 2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-N-метоксибензамид (соединение E-9),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(оксан-4-илсульфониламино)фенил]метил]бензамид (соединение E-23),
 2-[4-(дифторметилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение H-1),
 3,4-дифтор-2-[(4-фтор-1-бензотиафен-5-ил)амино]-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение H-3),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]оксибензамид (соединение H-4),
 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-8),
 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-N-[[2-метилпропан-2-ил]окси]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-10),
 5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-14),
 5-(2-фтор-4-йоданилино)-2-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]пиридин-4-карбоксамид (соединение L-1),
 5-(2-фтор-4-йоданилино)-8-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]имидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид (соединение M-1),
 5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение N-1),
 5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)-пиридин-4-ил]метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение N-2),
 4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-1) и

1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-2).

Из этих соединений

N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-2),

2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-1),

2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-1),

N-циклопропил-5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-4),

N-циклопропил-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-фторэтилсульфамоиламино)-пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-6),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид (соединение A-8),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид (соединение A-13),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-25),

5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение A-30),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропан-2-илсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-31),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-33),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метилпропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-34),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-35),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-41),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-гидроксиэтокси)бензамид (соединение B-1),

5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение D-4),

5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид (соединение E-1),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид (соединение E-7),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензамид (соединение E-13),

4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение I-1), и

N-циклопропил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-5)

являются предпочтительными в отношении, например, ингибирующей активности по отношению к MEK, ингибирующей активности по отношению к RAF, ингибирующей активности по отношению к пролиферации клеток и/или метаболической стабильности, причем

N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-2),

2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-1),

2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-1)

являются более предпочтительными и

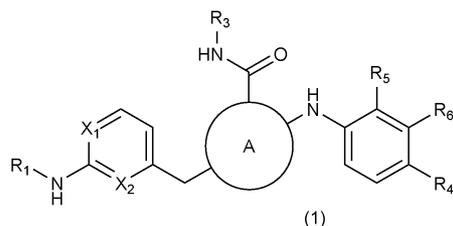
2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-1) является особенно предпочтительным.

Фармацевтически приемлемой солью 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-1), которая является предпочтительной, является, например, натриевая соль или калиевая соль, причем особенно предпочтительной является натриевая соль.

Третьим объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая соединение, описы-

вающееся общей формулой (1), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, и диспергирующее средство и/или основное соединение:

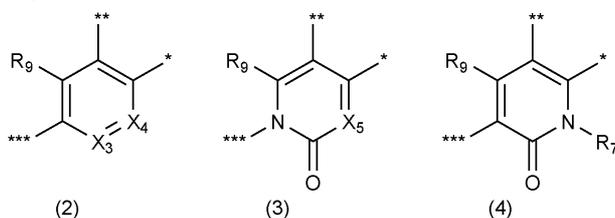
Химическая формула 15



в которой

кольцо А представляет собой группу, описывающуюся общей формулой (2), (3) или (4), приведенной ниже (где связи, обозначенные с помощью *, ** и ***, соединены с -NH-, -CONH- и -CH₂- соответственно).

Химическая формула 16



X₁, X₂, X₃, X₄ и X₅ все независимо обозначают -CR₂= или -N=;

R₂ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₄-алкильную группу;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₈ или -S(=O)₂-R₈;

R₈ обозначает C₁-C₄-алкильную группу (эта C₁-C₄-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой, C₁-C₄-алкоксигруппой, C₃-C₆-циклоалкильной группой или C₃-C₆-гетероциклоалкильной группой) или C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₄-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу;

R₅ обозначает атом галогена;

R₆ обозначает атом водорода и R₄ обозначает атом галогена или C₃-C₆-циклоалкильную группу;

R₇ обозначает C₁-C₄-алкильную группу и

R₉ обозначает атом водорода.

Соединения, соли или сольваты, соответствующие третьему объекту, обладают высокой ингибирующей активностью по отношению к МЕК и их можно использовать применять для лечения или предупреждения пролиферативных клеточных нарушений, в частности, раковых заболеваний (точнее, раковых заболеваний с мутацией RAF).

Ниже приведены примеры соединений, соответствующих третьему объекту изобретения, которые являются предпочтительными в отношении, например, ингибирующей активности по отношению к МЕК и метаболической стабильности:

2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-1),

(+/-)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-гидроксипропилсульфамоиламино)-пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение А-17),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(оксетан-3-илметилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-21),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-25),

5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение А-30),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-33),

5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение А-40),

3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-фторэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение А-42),

5-[[2-(этилсульфониамино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид (соединение В-16),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

(соединение С-3),

2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-10),

5-(2-фтор-4-йоданилино)-2-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]пиридин-4-карбоксамид (соединение L-1),

5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение N-1),

1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-2),

1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метокси-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-5) и

N-циклопропил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-6).

При использовании в настоящем изобретении термин "Фармакопея Японии" означает публикацию The Japanese Pharmacopoeia, Seventeenth Edition. Кроме того, "первая среда для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии" означает первую среду для исследования растворения, описанного в публикации The Japanese Pharmacopoeia, Seventeenth Edition.

Ниже приведены примеры аббревиатур, используемых в настоящем описании, и их значения.

Woc: трет-бутоксикарбонил

SOMU: (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбеныйгексафторфосфат

ДБУ: диазабициклоундецен

ДЦК: N,N'-дициклогексилкарбодиимид

ДХМ: дихлорметан

ДИПЭА: N,N'-диизопропилэтиламин

ДМА: N,N'-диметилацетамид

ДМФ: N,N'-диметилформаид

ДМСО: диметилсульфоксид

ЭДК: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

ЭДК-HCl: 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид

EtOH: этанол

ГАТУ: O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат

НОАт: 1-гидрокси-7-азабензотриазол

НООВт: 3,4-дигидро-3-гидрокси-4-оксо-1,2,3-бензотриазин

ДАЛ: диизопропилаид лития

MeOH: метанол

NMP: N-метил-2-пирролидон

ТБС: трет-бутилдиметилсилил

ТФК: трифторуксусная кислота

ТГФ: тетрагидрофуран

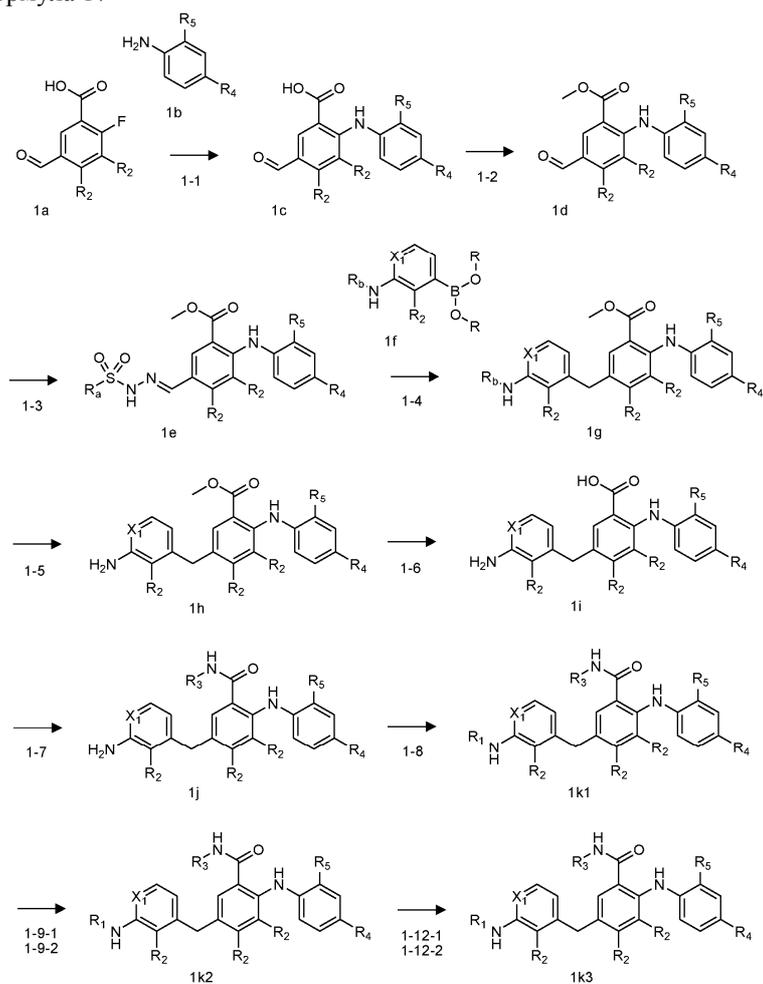
Xantphos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Ниже описаны примеры предпочтительных методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Определения для X₁, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₇ являются такими же, как приведенные выше, если из контекста не следует иное. R_a обозначает, например, 4-метилфенильную группу или 2-нитрофенильную группу, и R_b обозначает, например, группу Woc или 2,4-диметоксибензильную группу.

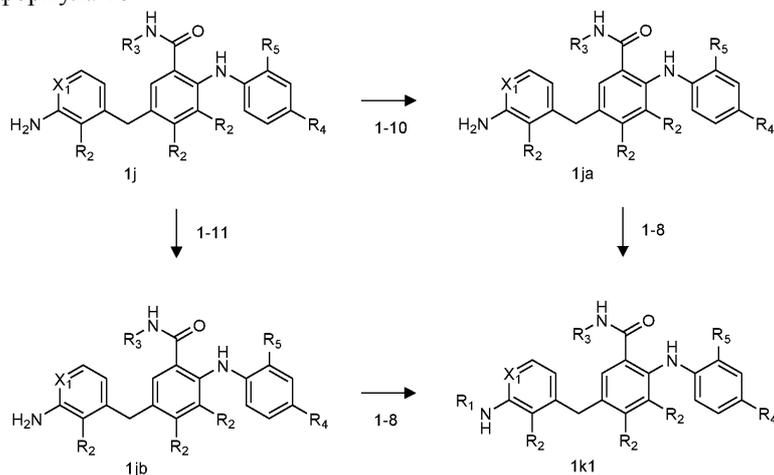
Общая методика получения 1.

Общая методика получения 1 является предпочтительной методикой получения соединений, описывающихся общей формулой (6), в которой X₂, X₃ и X₄ (которые могут быть одинаковыми или разными) обозначают -CR₂= и R₆ обозначает атом водорода.

Химическая формула 17



Химическая формула 18



Стадия 1-1: Реакция S_NAr (реакция нуклеофильного ароматического замещения) производного анилина **1b** с производным фторбензола **1a**

Производное анилина **1b** вводят в реакцию с производным фторбензола **1a** в присутствии основания. Примеры основания включают органические литийсодержащие реагенты, причем предпочтительными являются бис(триметилсилил)амид лития и диизопропиламид лития. Примеры растворителя включают полярные апротонные растворители, такие как ТГФ, 1,4-диоксан и NMP, причем предпочтительным является ТГФ.

Стадия 1-2: Метилирование производного бензойной кислоты **1c**

Производное бензойной кислоты **1c** вводят в реакцию с метилирующим реагентом. Примеры метилирующего реагента включают производные диазометана, причем предпочтительным является диазометилтриметилсилан. Примеры растворителя включают спирты, неполярные растворители и смеси этих растворителей, причем предпочтительными являются смеси растворителей, содержащие толуол и мета-

нол, и смеси растворителей, содержащие ТГФ и метанол.

Стадия 1-3: Гидразонирование производного альдегида 1d

Производное альдегида 1d вводят в реакцию с арилсульфонилгидразидом. Примеры арилсульфонилгидразида включают метилбензолсульфонилгидразиды и нитробензолсульфонилгидразиды, причем предпочтительными являются 4-метилбензолсульфонилгидразид и 2-нитробензолсульфонилгидразид. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как спирты, причем предпочтительными являются метанол и этанол.

Стадия 1-4: Реакция сочетания производного гидразона 1e с производным арилбороновой кислоты 1f

Производное гидразона 1e вводят в реакцию с производным арилбороновой кислоты 1f в присутствии основания. Примеры основания включают соли угольной кислоты и амины, причем предпочтительными являются карбонат калия и ДИПЭА. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как 1,4-диоксан, ДМФ, NMP и ТГФ, причем предпочтительным является 1,4-диоксан. Температура проведения реакции предпочтительно равна 80°C или выше.

Стадия 1-5: Удаление защитной группы из производного метилбензоата 1g

Производное метилбензоата 1g помещают в кислую среду для удаления защитной группы R₆. Примеры кислоты включают серную кислоту, хлористоводородную кислоту, метансульфоновую кислоту и трифторуксусную кислоту, причем предпочтительной является трифторуксусная кислота. Примеры растворителя включают спирты и неполярные растворители, такие как ДХМ, причем предпочтительным является ДХМ.

Стадия 1-6: Гидролиз производного сложного эфира 1h

Производное сложного эфира 1h вводят в реакцию с гидроксидом. Примеры гидроксида включают гидроксид лития, гидроксид калия и гидроксид натрия, причем предпочтительным является гидроксид лития. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как спирты, ТГФ, вода, и смеси этих растворителей, причем предпочтительным является водный раствор ТГФ.

Стадия 1-7: Амидирование производного бензойной кислоты 1i

Производное бензойной кислоты 1i вводят в реакцию с подходящим амином или амингидрохлоридом в присутствии реагента реакции конденсации. Подходящий амин или амингидрохлорид необязательно может содержать группу Вос. Примеры реагента реакции конденсации включают ДЦК, ЭДК или ЭДК·НСl, ГАТУ, СОМУ и пропилфосфоновый ангидрид (циклический тример), и при необходимости можно дополнительно добавить, например, НООВt или НОAt. Так, например, предпочтительно использовать комбинацию ЭДК или ЭДК·НСl и НООВt или использовать ГАТУ. В некоторых случаях в дополнение к реагенту реакции конденсации также можно использовать основание, такое как, например, ДИПЭА или триэтиламин, предпочтительно, если основанием является ДИПЭА. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как ДМФ, ДМА, NMP, метанол и этанол, и смеси этих растворителей, причем предпочтительным является ДМФ.

Стадия 1-8: Сульфамидирование или сульфонамидирование производного амина 1j, 1ja или 1jb

Сульфамидирование:

Производное амина 1j, 1ja или 1jb вводят в реакцию с подходящим сульфоамилхлоридом или 4-нитрофенилсульфаматом в присутствии основания. Подходящий сульфоамилхлорид или 4-нитрофенилсульфамат необязательно может содержать группу Вос. Примеры основания включают амины, причем предпочтительными являются пиридин, триэтиламин, ДИПЭА и имидазол. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как ДМФ, ДМА, NMP, ТГФ, 1,4-диоксан, ацетонитрил и пиридин, неполярные растворители, такие как дихлорметан и дихлорэтан, и смеси этих растворителей, причем предпочтительными являются ДМФ, ДМА, ТГФ и дихлорметан.

Сульфонамидирование

Производное амина 1j, 1ja или 1jb вводят в реакцию с подходящим сульфонилахлоридом в присутствии основания. Примеры основания включают амины, причем предпочтительными являются пиридин, триэтиламин, ДИПЭА и имидазол. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как ДМФ, ДМА, NMP, ТГФ, 1,4-диоксан, ацетонитрил и пиридин, неполярные растворители, такие как дихлорметан и дихлорэтан, и смеси этих растворителей, причем предпочтительными являются дихлорметан и пиридин.

Стадия 1-9-1: Удаление группы Вос из производного сульфида или сульфонида 1k1

Если R₁ или R₃, содержащийся в производном сульфида или сульфонида 1k1, содержит группу Вос, то группу Вос удаляют путем помещения соединения 1k1 в кислую среду. Примеры кислоты включают серную кислоту, хлористоводородную кислоту, метансульфоновую кислоту и трифторуксусную кислоту. Альтернативно, удаление защитной группы Вос можно провести путем получения кислоты, например, с использованием хлортриметилсилана (ТМС-Cl) в спирте. Примеры растворителя включают спирты и неполярные растворители, такие как ДХМ. Комбинацией кислоты и растворителя предпочтительно является, например, комбинация ТМС-Cl и 2,2,2-трифторэтанола или комбинация трифторуксусной кислоты и ДХМ.

Стадия 1-9-2: Алкилирование, алкенилирование, алкинилирование или тиоэтерификация производного сульфида или сульфонида 1k1

Если R₄ или R₅, содержащийся в производном сульфида или сульфонида 1k1, обозначает галоген, то его можно алкилировать, алкенилировать, алкинилировать или тиоэтерифицировать, например, по приведенной ниже методике.

Методика 1. Алкилирование или алкенилирование, проводимое по реакции перекрестного сочетания Судзуки-Мияура

Соединение 1k1 вводят в реакцию с подходящей бороновой кислотой, подходящим эфиром бороновой кислоты или боратом в присутствии Pd. Это можно осуществить по методике, описанной, например, в публикации Chem. Rev. 1995, vol. 95, no. 7, p. 2457 или в публикации ACC. Chem. Res., vol. 40, p. 275. Предпочтительные примеры основания включают неорганические соли, такие как карбонаты, и гидроксиды, и амины, такие как триэтиламин и ДИПЭА, причем предпочтительными являются карбонат натрия, карбонат калия и триэтиламин. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как ТГФ, 1,4-диоксан, ДМФ, ДМА, NMP, метанол, этанол, 2-пропанол и вода, и смеси этих растворителей, причем предпочтительными являются смеси растворителей, содержащие ТГФ и 2-пропанол, и смеси растворителей, содержащие ТГФ и воду. Примеры соединений Pd и его лигандов включают описанные в публикациях Chem. Rev. 1995, vol. 95, no. 7, p. 2457, ACC. Chem. Res., vol. 40, p. 275 и ACC. Chem. Res., vol. 41, p. 1461, причем предпочтительными являются PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄ и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорид. Температура проведения реакции предпочтительно равна 80°C или выше.

Методика 2. Алкилирование или алкенилирование, проводимое по реакции перекрестного сочетания Негиши

Соединение 1k1 вводят в реакцию с подходящим органическим цинксодержащим реагентом в присутствии Pd или Ni. Это можно осуществить по методике, описанной, например, в публикации Tetrahedron. 1992, vol. 48, no. 44, p. 9577 или в публикации Aldrichimica Acta. 2005, vol. 38, p. 71. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как ТГФ, 1,4-диоксан, ДМФ, ДМА и NMP, и смеси этих растворителей, причем предпочтительным является ТГФ. Примеры соединений Pd и Ni включают описанные в публикациях Tetrahedron. 1992, vol. 48, no. 44, p. 9577 и Aldrichimica Acta. 2005, vol. 38, p. 71, а также PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄ и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорид, причем предпочтительными являются PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄ и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорид.

Методика 3. Алкинирование, проводимое по реакции перекрестного сочетания Соногашира

Соединение 1k1 вводят в реакцию с подходящим алкином в присутствии Pd и Cu. Это можно осуществить по методике, описанной, например, в публикации Chem. Soc. Rev. 2011, vol. 40, p. 5048. Подходящий алкин может содержать силильную группу, и им может являться, например, триметилсилилацетилен. Примеры основания включают амины, такие как триэтиламин, ДИПЭА, ДБУ и пиперидин, и неорганические основания, такие как NaOAc, причем предпочтительными являются триэтиламин и ДИПЭА. Примеры содержащего Pd катализатора включают PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорид, Pd(OAc)₂ и Pd₂(dba)₃, причем предпочтительными являются PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄ и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорид. Примеры соединений Cu включают йодид меди, бромид меди и хлорид меди, причем предпочтительным является йодид меди. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как ТГФ, 1,4-диоксан, ДМФ, ДМА, NMP, ДМСО, метанол, этанол и 2-пропанол, и смеси этих растворителей, причем предпочтительным является ТГФ.

Методика 4. Тиоэтерификация

Соединение 1k1 вводят в реакцию с подходящим меркаптаном или солью меркаптана в присутствии Pd. Примеры основания включают амины, такие как триэтиламин, ДИПЭА, ДБУ и пиперидин, причем предпочтительными являются триэтиламин и ДИПЭА. Примеры содержащего Pd катализатора включают комплексы обладающего нулевой валентностью Pd, такие как Pd(PPh₃)₄, причем предпочтительным является [(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как ТГФ, 1,4-диоксан, ДМФ, ДМА, NMP, ДМСО, метанол, этанол и 2-пропанол, и смеси этих растворителей, причем предпочтительным является 1,4-диоксан.

Стадия 1-10: Бромирование или хлорирование производного амина 1j

Если R₄ или R₅, содержащийся в производном амина 1j, обозначает галоген, то соединение 1j можно ввести в реакцию с бромидом меди или хлоридом меди для проведения бромирования или хлорирования. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как ТГФ, 1,4-диоксан, ДМФ, ДМА и NMP, причем предпочтительным является ДМФ.

Стадия 1-11: Введение защитной группы ТБС в производное амина 1j

Если R₃, содержащийся в производном амина 1j, содержит гидроксигруппу, то соединение 1j можно ввести в реакцию с трет-бутилдиметилхлорсиланом (ТБС-Cl) в присутствии основания для проведения введения защитной группы ТБС. Примеры основания включают такие основания, как триэтиламин, Ди-

ПЭА и имидазол, причем предпочтительным является триэтиламин. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как ТГФ, 1,4-диоксан, ДМФ, ДМА и NMP, причем предпочтительным является ДМФ.

Стадия 1-12-1: Удаление защитной группы ТБС из производного сульфида или сульфонамида 1k2

Если R₃, содержащийся в производном сульфида или сульфонамида 1k2, содержит группу ТБС, то соединение 1k2 вводят в реакцию с тетрабутиламмонийфторидом для удаления группы ТБС. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как ТГФ, 1,4-диоксан и ДМФ, причем предпочтительным является ТГФ.

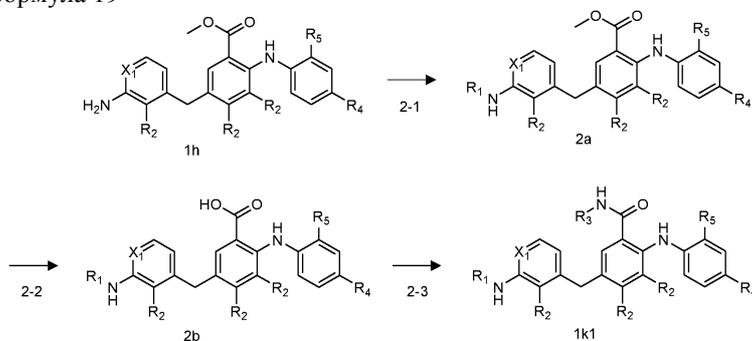
Стадия 1-12-2: Десилилирование производного сульфида или сульфонамида 1k2

Если R₄ или R₅, содержащийся в производном сульфида или сульфонамида 1k2, содержит силильную группу, то соединение 1k2 вводят в реакцию с основанием для удаления силильной группы. Примеры основания включают соли угольной кислоты, причем предпочтительным является карбонат калия. Примеры растворителя включают спирты, такие как метанол и этанол, причем предпочтительным является метанол.

Общая методика получения 2.

Общая методика получения 2 является другой предпочтительной методикой получения соединения 1k1.

Химическая формула 19



Стадия 2-1:

Сульфамидирование или сульфонамидирование производного амина 1h проводят по такой же методике, как использующаяся на стадии 1-8.

Стадия 2-2:

Гидролиз производного сложного эфира 2a проводят по такой же методике, как использующаяся на стадии 1-6.

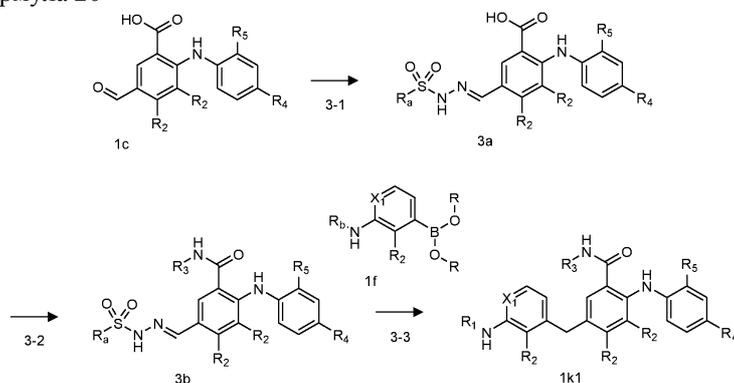
Стадия 2-3:

Амидирование производного бензойной кислоты 2b проводят по такой же методике, как использующаяся на стадии 1-7. Перед проведением амидирования, в зависимости от ситуации, также можно провести удаление защитной группы Вос, алкилирование, алкенилирование, алкинилирование, тиоэтерификацию, бромирование или хлорирование производного бензойной кислоты 2b по такой же методике, как использующаяся на стадии 1-9-1, 1-9-2 или 1-10.

Общая методика получения 3.

Общая методика получения 3 является другой предпочтительной методикой получения соединения 1k1.

Химическая формула 20



Стадия 3-1:

Гидразонирование производного альдегида 1c можно провести по такой же методике, как использующаяся на стадии 1-3.

Стадия 3-2:

Амидирование производного бензойной кислоты 3а проводят по такой же методике, как используемая на стадии 1-7.

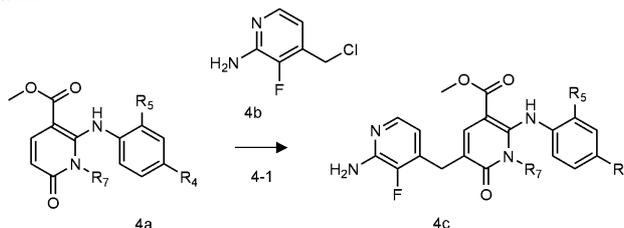
Стадия 3-3:

Реакцию сочетания производного гидразона 3b с производным арилбороновой кислоты 1f, удаление защитной группы R_b и сульфамидирование или сульфонамидирование производного амина можно провести по таким же методикам, как используемые на стадиях 1-4, 1-5 и 1-8 соответственно.

Общая методика получения 4.

Общая методика получения 4 является предпочтительной методикой формирования основной цепи соединения, описываемого общей формулой (1), в которой кольцо А представляет собой группу, описываемую общей формулой (4), X₁ обозначает -N=, X₂ обозначает -CF= и R₆ и R₉ обозначают атомы водорода.

Химическая формула 21



Стадия 4-1: Алкилирование соединения 4а

Соединение 4а вводят в реакцию с соединением 4b в присутствии основания. Примеры основания включают фосфаты алкоксиды металлов, такие как трет-бутоксид натрия, причем предпочтительным является трикалийфосфат. Для ускорения протекания реакции можно добавить, например, йодид калия или тетрабутиламмониййодид, причем предпочтительным в качестве такой добавки является тетрабутиламмониййодид. Примеры растворителя включают полярные растворители, такие как NMP и 1,3-диметил-2-имидазолидинон, причем предпочтительным является 1,3-диметил-2-имидазолидинон. Температура проведения реакции предпочтительно равна 40°C или выше.

Исходные вещества и реагенты, используемые для получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, также могут образовывать соли или сольваты, при условии, что они не препятствуют протеканию необходимых реакций.

Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, получают в свободной форме, то его можно превратить в фармацевтически приемлемую соль или сольват по обычной методике. С другой стороны, если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, получают в форме фармацевтически приемлемой соли или сольвата, то его можно превратить в соединение, находящееся в свободной форме.

Выделение или очистку соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно провести с использованием, например, перегонки, перекристаллизации или хроматографии. Если существуют изомеры (такие как энантимеры, диастереоизомеры или конформационные изомеры), то выделение или очистку соединений можно провести с использованием, например, перекристаллизации, методики разделения диастереоизомерных солей, ферментативного разделения или хроматографии (например, тонкослойной хроматографии, колоночной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии или газовой хроматографии).

Примеры диспергирующего средства, содержащегося в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, включают метилцеллюлозу, поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлозу, кополивидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, сополимер метакриловой кислоты, поливинилпирролидон и ацетат-сукцинат гипромеллозы, причем предпочтительными являются метилцеллюлоза, поливиниловый спирт и гидроксипропилцеллюлоза, и особенно предпочтительной является метилцеллюлоза. В одном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит по меньшей мере одно диспергирующее средство, выбранное из группы, состоящей из следующих: метилцеллюлоза, поливиниловый спирт, гидроксипропилцеллюлоза, кополивидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, сополимер метакриловой кислоты, поливинилпирролидон и ацетат-сукцинат гипромеллозы.

Содержание диспергирующего средства в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет, например от 0,1 до 20 мас.ч., предпочтительно от 0,2 до 10 мас.ч. и более предпочтительно от 1 до 10 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. соединения, соли или сольвата, соответствующего любому из объектов от первого до третьего.

Примеры основного соединения, содержащегося в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, включают меглумин, аргинин, гистидин, оксид магния, силикат кальция и стеарат магния, причем предпочтительными являются меглумин и аргинин, и особенно предпочтительным является меглумин. В одном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит по меньшей мере одно основное соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих: меглумин, аргинин, гистидин, оксид магния, силикат кальция и стеарат магния.

Содержание основного соединения в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, составляет, например, от 0,2 до 40 мас.ч., предпочтительно от 0,5 до 20 мас.ч. и более предпочтительно от 1 до 10 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. соединения, соли или сольвата, соответствующего любому из объектов от первого до третьего.

Композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может состоять из соединения, соли или сольвата, соответствующего любому из объектов от первого до третьего, и диспергирующего средства и/или основного соединения, или она может содержать другой фармацевтически приемлемый ингредиент, например, по меньшей мере один ингредиент, выбранный из группы, состоящей из следующих: инертные наполнители, смазывающие вещества (агенты для нанесения покрытия), связующие, разрыхлители, вкусовые агенты, основы, разбавители, поверхностно-активные вещества и эмульгаторы.

Примеры инертных наполнителей включают крахмалы (крахмал, картофельный крахмал, кукурузный крахмал и т.п.), гидрат лактозы, кристаллическую целлюлозу, маннит и гидрофосфат кальция.

Примеры смазывающих веществ (агентов для нанесения покрытия) включают этилцеллюлозу, шеллак, тальк, стеарат магния, карнаубский воск и парафин.

Примеры связующих включают макрогол, а также такие же соединения, как указанные в качестве инертных наполнителей.

Примеры разрыхлителей включают натриевую соль кроскармеллозы и натриевую соль карбоксиметилкрахмала, а также такие же соединения, как указанные в качестве инертных наполнителей.

Примеры вкусовых агентов включают обычно используемые подсластители, подкислители и отдушки.

Примеры основ включают жиры, такие как лярд; растительные масла, такие как оливковое масло и кунжутное масло; высшие спирты, такие как стеариловый спирт и цетанол; животные жиры; ланолиновую кислоту; вазелин; парафин; бентонит; глицерин и гликолевое масло.

Примеры растворителей или разбавителей, предназначенных для жидких препаратов, включают фенол, хлоркрезол, очищенную воду и дистиллированную воду.

Примеры поверхностно-активных веществ или эмульгаторов включают полисорбат 80, полиоксил-40-стеарат и лауромакрогол.

Композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно получить, например, путем смешивания соединения, соли или сольвата, соответствующего любому из объектов от первого до третьего, и диспергирующего средства и/или основного соединения или путем смешивания соединения, соли или сольвата, соответствующего любому из объектов от первого до третьего, и диспергирующего средства и/или основного соединения и другого фармацевтически приемлемого ингредиента (например, указанного выше инертного наполнителя, смазывающего вещества (агента для нанесения покрытия), связующего, разрыхлителя, вкусового вещества, основы, разбавителя, поверхностно-активного вещества или эмульгатора). Таким образом, одним объектом является способ получения композиции, содержащей соединение, описываемое общей формулой (1), представленной в параграфе (A1), приведенном выше, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, и диспергирующее средство и/или основное соединение, способ включает получение смеси, содержащей указанное соединение общей формулы (1), указанную соль или указанный сольват и указанное диспергирующее средство и/или указанное основное соединение.

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамойламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли; и диспергирующее средство и/или основное соединение. В одном более предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит: натриевую соль или калиевую соль 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамойламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида и диспергирующее средство и/или основное соединение. В одном еще более предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит натриевую соль 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамойламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида и диспергирующее средство и/или основное соединение.

В одном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамойламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, вместе с соединением, описываемым формулой (X), приведенной ниже в примере исследования 12. В одном варианте осуществления содержание указанного соединения формулы (X) составляет, например, 3,0 мас.% или менее в пересчете на содержание указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамойламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата. Кроме того, в одном варианте осуществления содержание указанного соединения формулы (X) составляет, например, 0,02 мас.% или более в пересчете на содержание указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамойламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата.

В одном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержащая соединение, соль или сольват, соответствующий любому из объектов от первого до третьего, и диспергирующее средство и/или основное соединение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую в качестве активного ингредиента соединение, соль или сольват.

Кроме того, в другом варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержащая соединение, соль или сольват, соответствующий любому из объектов от первого до третьего, и диспергирующее средство и/или основное соединение, представляет собой фармацевтическую композицию, предназначенную для лечения или предупреждения пролиферативного клеточного нарушения, в частности, рака, фармацевтическая композиция, содержит в качестве активного ингредиента соединение, соль или сольват.

Субъектом, которому вводят соединение, соль или сольват, предлагаемый в настоящем изобретении, является животное, предпочтительно млекопитающее (например, мышь, крыса, кролик, собака, обезьяна (например, макака-крабед), или человек), и наиболее предпочтительно человек. Человеком может являться взрослый (в возрасте 18 лет или старше) или ребенок (в возрасте младше 18 лет). В случае ребенка предпочтительно, если им является ребенок в возрасте, например, не младше 6 месяцев или старше.

Если соединение, соль или сольват, предлагаемый в настоящем изобретении, применяют для лечения или предупреждения пролиферативного клеточного нарушения, то доза и интервал между введениями дозы можно определить соответствующим образом с учетом, например, тяжести симптомов, возраста и массы тела субъекта, присутствия или отсутствия сопутствующего лекарственного средства и пути введения. Так, например, если субъектом является человек, то соединение, соль или сольват, предлагаемый в настоящем изобретении, обычно вводят от одного раза ежедневно до одного раза в три недели при дозе, равной от 0,00001 до 5000 мг/(кг массы тела), предпочтительно от 0,01 до 100 мг/(кг массы тела). При ежедневном введении указанную выше дозу можно разделить на 2-4 отдельные дозы.

В отношении путей введения субъекту можно использовать, например: системное введение, такое как пероральное введение, ректальное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, подкожное введение, интракостеральное введение, вагинальное введение, внутривнутрибрюшинное введение, внутрипузырное введение, или введение путем ингаляции, или местное введение в виде мази, геля или крема. Предпочтительным является пероральное введение.

Соединение, соль или сольват, предлагаемый в настоящем изобретении, обычно применяют в форме фармацевтического препарата (дозированной формы). Поэтому, в одном объекте композиции, предлагаемая в настоящем изобретении, представляет собой препарат, например, фармацевтический препарат. Примеры таких препаратов включают таблетки, капсулы, гранулы, порошки, мелкие гранулы, пилюли и водные или неводные растворы или суспензии. Раствор или суспензию можно поместить в емкость, подходящую для выдачи отдельных доз, и хранить в ней.

Различные препараты, указанные выше, можно приготовить по известным методикам путем смешивания соединений, солей или сольватов, предлагаемых в настоящем изобретении, диспергирующих средств и/или основных соединений и других фармацевтически приемлемых добавок. Примеры таких добавок включают указанные выше инертные наполнители, смазывающие вещества (агенты для нанесения покрытия), связующие, разрыхлители, вкусовые агенты, основы, разбавители, разбавители, поверхностно-активные вещества и эмульгаторы.

Предпочтительное количество соединения, соли или сольвата, предлагаемого в настоящем изобретении, содержащегося в препарате, будет разным в зависимости от типа дозированной формы, однако обычно оно составляет от 0,01 до 100 мас. % в пересчете на полную массу препарата.

Примеры пролиферативных клеточных нарушений, которые лечат или предупреждают путем применения соединения, соли или сольвата, предлагаемого в настоящем изобретении, включают раковые заболевания, ревматизм и воспаление, из их числа предпочтительными являются раковые заболевания.

Примеры раковых заболеваний включают раковые заболевания крови и лимфатической системы, такие как лейкозы (например, острый миелоцитарный лейкоз, острый лимфолейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз и хронический лимфолейкоз), злокачественные лимфомы (например, болезнь Ходжкина и неходжкинская лимфома), множественная миелома и миелодиспластический синдром; раковые заболевания центральной нервной системы, такие как опухоль головного мозга и глиома; и солидные раковые заболевания, такие как раковые заболевания головы и шеи (например, рак глотки, рак гортани и рак языка), рак пищевода, рак желудка, типы колоректального рака (например, рак слепой кишки, рак толстой кишки и рак прямой кишки), раковые заболевания легких (например, мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких), рак щитовидной железы, рак молочной железы, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы, рак печени, рак предстательной железы, рак яичников, рак матки (например, рак эндометрия и рак шейки матки), тестикулярный рак, почечноклеточная карцинома, рак мочевого пузыря, рак почечной лоханки, рак мочеочника, злокачественная меланома, и раковые заболевания кожи (например, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, экстремамилярная болезнь Педжета, карцинома из клеток Меркеля, карциномы потовых желез (например, апокринная аденокарцинома и эккринная аденокарцинома), сальная карцинома и трихоэпителиома).

Раком может являться рак с мутацией гена или без мутации гена, или рак, при котором не установлено наличие или отсутствие мутации. Примеры генов, которые мутируют, включают EGFR, FGFR, ALK, ROS1, PI3K, BRAF, HRAS, KRAS и NRAS.

Если применяют соединение, соль или сольват, соответствующий первому или второму объекту, то предпочтительно, если раком является, например, рак с мутацией RAS, и более предпочтительно, например, солидный рак с мутацией KRAS (в частности, немелкоклеточный рак легких с мутацией KRAS). В одном варианте осуществления его применяют в случае рака с мутацией RAF, в частности, в случае рака с мутацией RAF и мутацией RAS.

Если применяют соединение, соль или сольват, соответствующий третьему объекту, то предпочтительно, если раком является, например, рак с мутацией RAF, и более предпочтительно, например, солидный рак с мутацией BRAF (в частности, злокачественная меланома с мутацией BRAF).

Примеры

Настоящее изобретение более подробно описано с помощью примеров (примеров получения и примеров исследования), при этом следует понимать, что настоящее изобретение никоим образом не ограничивается примерами.

Примеры получения

Исследование с помощью ЯМР (ядерный магнитный резонанс) проводили с использованием прибора AVANCE III HD400 (400 МГц), выпускающегося фирмой Bruker Co. Данные ЯМР приведены в част./млн (частей на миллион) (δ) и для сравнения использован сигнал дейтерия, содержащегося в растворителе для образца.

Данные масс-спектрометрии получали с использованием прибора для сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии (Nexera UC), снабженного масс-спектрометром с одной квадрупольной линзой (LCMS-2020), выпускающегося фирмой Shimadzu Corp. или прибора для сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии Acquity (UPLC или UPLC I-Class), снабженного масс-спектрометром с одной квадрупольной линзой (SQD или SQD2), выпускающегося фирмой Waters Co.

Исследования с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили с использованием одного из наборов условий проведения анализа A-G, приведенных в представленной ниже табл. 1. В табл. 1 "ТФК" обозначает трифторуксусную кислоту, "МК" обозначает муравьиную кислоту и "АА" обозначает ацетат аммония.

Таблица 1-1

Условия проведения анализа	Прибор	Колонка	Температура колонки	Длина волны детектирования (ДФМ**)
A	Nexera UC LCMS-2020	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД*) \times 50 мм (длина), 2,7 мкм	35°C	210-400 нм
B	Nexera UC LCMS-2020	XSelect CSH C18, 2,1 мм (ВД) \times 50 мм (длина), 2,5 мкм	35°C	210-400 нм
C	Acquity SQD/SQD 2	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД) \times 50 мм (длина), 2,7 мкм	35°C	210-400 нм
D	Acquity SQD/SQD 2	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД) \times 50 мм (длина), 2,7 мкм	35°C	210-400 нм
E	Acquity SQD/SQD 2	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД) \times 50 мм (длина), 5 мкм	35°C	210-400 нм
F	Acquity SQD/SQD 2	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД) \times 50 мм (длина), 2,7 мкм	35°C	210-400 нм
G	Acquity SQD/SQD 2	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД) \times 50 мм (длина), 2,7 мкм	35°C	210-400 нм

* ВД внутренний диаметр

** ДФМ - детектор с фотодиодной матрицей

Таблица 1-2

Условия проведения анализа	Подвижная фаза	Градиентный режим		Скорость потока (мл/мин)
		Время после инъектирования (мин)	A/B	
A	A) 0,05% ТФК/CH ₃ CN B) 0,05% ТФК/H ₂ O	0-1,5 1,5-2,0	5/95 → 100/0 100/0	1
B	A) 0,1% МК/CH ₃ CN B) 0,1% МК/H ₂ O	0-1,75 1,75-2,00	5/95 → 100/0 100/0	1
C	A) 0,1% МК/CH ₃ CN B) 0,1% МК/H ₂ O	0-1,0 1,0-1,4	5/95 → 100/0 100/0	1
D	A) 0,1% МК/CH ₃ CN B) 0,1% МК/H ₂ O	0-1,0 1,0-1,4	40/60 → 100/0 100/0	1
E	A) MeOH B) 10 mM AA/H ₂ O	0-1,0 1,0-1,4	5/95 → 100/0 100/0	0,9
F	A) 0,05% ТФК/CH ₃ CN B) 0,05% ТФК/H ₂ O	0-1,0 1,0-1,4	5/95 → 100/0 100/0	1
G	A) 0,05% МК/CH ₃ CN B) 0,05% МК/H ₂ O	0-1,0 1,0-1,4	5/95 → 100/0 100/0	1

Реакцию с помощью микроволнового излучения проводили с использованием прибора Initiator, выпускающегося фирмой Biotage Co. Реакцию с помощью микроволнового излучения проводили с использованием реакционных сосудов с защелкивающимися крышками.

Имеющиеся в продаже реагенты использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Все реакции, протекающие в неводной среде, проводили в безводных растворителях.

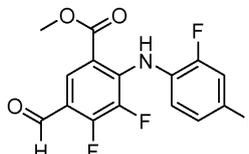
Концентрирование при пониженном давлении и отгонку растворителя проводили с помощью роторного испарителя.

При использовании в настоящем изобретении "комнатная температура" означает температуру, равную от примерно 20 до примерно 25°C.

При использовании в приведенных ниже примерах получение выражение "пример получения соединения A-1" означает "пример получения A-1-1" и "пример получения соединения a9" означает "пример получения a9-1".

Соединение a1: Метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-формилбензоат

Химическая формула 22

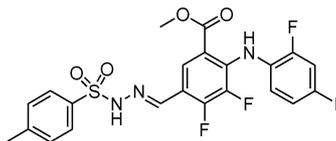


Смешанную суспензию 3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-5-формилбензойной кислоты (5,50 г, 13,1 ммоль) в толуоле (44 мл) и MeOH (11 мл) охлаждали до 0°C, добавляли 10% раствор диазометилтриметилсилана в гексане (21,8 мл, 13,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. К реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (0,748 мл), затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем растирания (гексан/этилацетат) и получали искомое соединение (5,01 г, 88%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия), m/z: 436 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,00 мин (условия проведения анализа: D)

Соединение a2: Метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-(4-метилфенил)сульфонил-гидразинилиден]метил]бензоат

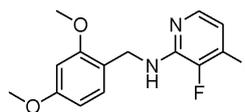
Химическая формула 23



4-Метилбензолсульфонилгидразид (2,14 г, 11,5 ммоль) добавляли к суспензии метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-формилбензоата (соединение a1, 5,00 г, 11,5 ммоль) в EtOH (100 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем добавляли гексан (150 мл). Смесь охлаждали до 0°C и фильтровали и затем промывали гексаном (30 мл) и получали искомое соединение (7,05 г, количественный выход) в виде твердого вещества. ЖХМС, m/z: 604 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,06 мин (условия проведения анализа: D)

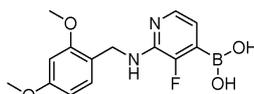
Соединение a3: N-(2,4-диметоксибензил)-3-фтор-4-йодпирдин-2-амин

Химическая формула 24



Триэтиламин (3,63 мл, 26,0 ммоль) и 1-(2,4-диметоксифенил)метанамином (3,26 мл, 21,7 ммоль) добавляли к раствору 2,3-дифтор-4-йодпиридина (2,09 г, 8,67 ммоль) в NMP (32 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 13% рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и получали искомое соединение (3,20 г, 95%) в виде масла. ЖХМС, m/z: 389 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,94 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение а4: [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновая кислота
Химическая формула 25



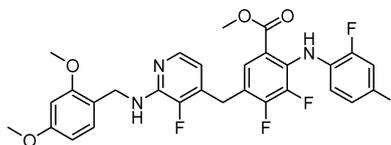
Раствор N-(2,4-диметоксифенил)-3-фтор-4-йодпиридин-2-амина (соединение а3, 2,70 г, 6,96 ммоль), аддукта [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (568 мг, 0,696 ммоль), ацетата калия (2,05 г, 20,9 ммоль) и бис(пинаколято)дибора (2,65 г, 10,4 ммоль) в 1,4-диоксане (27 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 5 ч и затем при 110°C в течение 19 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (2,07 г, 97%) в виде масла.

ЖХМС, m/z: 307 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,44 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение а5: Метил-5-[[2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоат

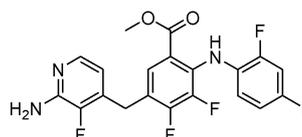
Химическая формула 26



Суспензию метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензоата (соединение а2, 1,30 г, 2,16 ммоль), [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой кислоты (соединение а4, 1,98 г, 6,46 ммоль) и карбоната калия (357 мг, 2,59 ммоль) в 1,4-диоксане (59 мл) перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 2,5 ч и затем при 110°C в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли этилацетат, затем смесь промывали водой и 13% рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и получали искомое соединение (524 мг, 36%) в виде вспененного вещества. ЖХМС, m/z: 682 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,03 мин (условия проведения анализа: D)

Соединение а6: Метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоат

Химическая формула 27



Раствор метил-5-[[2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а5, 523 мг, 0,768 ммоль) в ДХМ (16 мл) охлаждали до 0°C, добавляли трифторуксусную кислоту (15,7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,05% водный раствор трифторуксусной кислоты/0,05% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (321 мг, 79%) в виде масла. ЖХМС, m/z: 532 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,55 мин (условия проведения анализа: D)

Соединение а7: Гидрохлорид 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензойной кислоты

Химическая формула 28



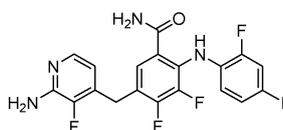
Смешанный раствор метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6, 4,00 г, 7,53 ммоль) в ТГФ (64 мл) и воде (32 мл) охлаждали до 0°C, добавляли моногидрат гидроксида лития (948 мг, 22,6 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. После охлаждения до 0°C к реакционной смеси добавляли 5 М раствор хлористоводородной кислоты (15,1 мл), затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали водой и с помощью ТБМЭ (трет-бутил-метилловый эфир) и получали искомое соединение (4,20 г, количественный выход) в виде фиолетового вещества.

ЖХМС, m/z: 518 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,68 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение а8: 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамид

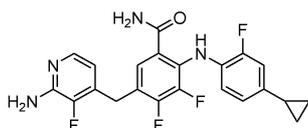
Химическая формула 29



Раствор гидрохлорида 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензойной кислоты (соединение а7, 200 мг, 0,361 ммоль) в безводном ДМФ (3,6 мл) охлаждали до 0°C, добавляли НООвт (67,8 мг, 0,415 ммоль) и ЭДК·НСl (80,0 мг, 0,415 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После добавления дополнительных количеств НООвт (8,8 мг, 0,054 ммоль) и ЭДК·НСl (10,4 мг, 0,054 ммоль) и перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч при 0°C добавляли 7 М раствор аммиака в MeOH (0,103 мл, 0,722 ммоль) и ДИПЭА (0,189 мл, 1,08 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли смесь воды и насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия состава 1:1 и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилацетате (1 мл) и добавляли гексан (10 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали гексаном и получали искомое соединение (162 мг, 87%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 517 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,64 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение а9: 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-3,4-дифторбензамид

Химическая формула 30

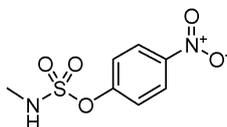


Пример получения а9-1:

Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (11,2 мг, 9,68 мкмоль) и 0,5 М раствор циклопропилцинкбормида (1,94 мл, 0,969 ммоль) добавляли к раствору 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамида (соединение а8, 100 мг, 0,194 ммоль) в безводном ТГФ (1,9 мл) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2,5 ч. К реакционной смеси добавляли этилацетат (5 мл), затем ее фильтровали через целит и промывали этилацетатом (3 мл). Фильтрат промывали водой и насыщенным рассолом и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли смесь дихлорметан/гексан (1/10, 11 мл) и твердое вещество отфильтровывали и промывали гексаном (3 мл) и получали соединение а9 (63,4 мг, 76%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 431 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,61 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение г1: 4-Нитрофенилметилсульфамат

Химическая формула 31



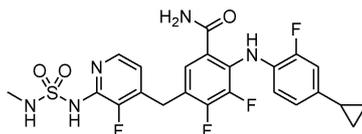
Раствор 4-нитрофенола (5,00 г, 35,9 ммоль) и триэтиламина (11,3 мл, 81,0 ммоль) в дихлорметане (60 мл) охлаждали до -78°C , добавляли раствор метилсульфамойлхлорида (5,82 г, 44,9 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (5,51 г, 66%) в виде бесцветного твердого вещества.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,63 мин (условия проведения анализа: С)

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,31 (2H, m), 7,46 (2H, m), 4,68 (1H, m), 3,00 (3H, d, $J=5,4$ Гц).

Соединение А-1: 2-(4-Циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамойл-амино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

Химическая формула 32



Пример получения А-1-1:

После растворения 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-3,4-дифторбензамида (соединение а9, 2,47 г, 5,74 ммоль) в безводном ДМФ (28,7 мл) добавляли пиридин (2,78 мл, 34,4 ммоль) и 4-нитрофенилметилсульфат (соединение г1, 4,00 г, 17,2 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (24,7 мл). После добавления дополнительных количеств ацетонитрила (3 мл) и воды (19,8 мл) и перемешивания в течение 10 мин твердое вещество отфильтровывали. Полученное твердое вещество промывали смесью вода/ацетонитрил (1/1, 49,4 мл) и получали соединение А-1 (2,56 г, 85%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС, m/z : 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,13 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение а10: 5-((2-Амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамид

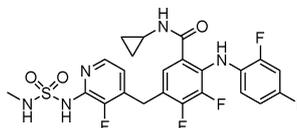
Химическая формула 33



После растворения гидрохлорида 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензойной кислоты (соединение а7, 100 мг, 0,193 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл) при комнатной температуре добавляли НООвт (63,1 мг, 0,387 ммоль) и ЭДК·НСl (74,1 мг, 0,387 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч добавляли аминокклопропан (33,1 мг, 0,580 ммоль) и ДИПЭА (0,101 мл, 0,580 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (103 мг, 96%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС, m/z : 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 0,73 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение А-2: N-Циклопропил-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамойламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

Химическая формула 34



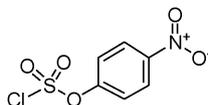
Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамида (соединение а10) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1.

ЖХМС, m/z : 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ВЭЖХ, время удерживания: 1,65 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение г2: 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензол

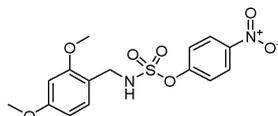
Химическая формула 35



Суспензию 4-нитрофенола (12,0 г, 86 ммоль) и пиридина (6,98 мл, 86 ммоль) в Et_2O (96 мл) охлаж-

дали до -78°C и затем в течение 10 мин добавляли раствор сульфурилхлорида (6,98 мл, 86 ммоль) в Et_2O (96 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью Et_2O (15 мл) и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ДХМ) и получали искомое соединение (19,8 г, 97%) в виде желтого масла. ВЭЖХ, время удерживания: 0,77 мин (условия проведения анализа: С) ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,41 (2H, m), 7,61 (2H, m).

Соединение г3: 4-нитрофенил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]сульфамат
Химическая формула 36



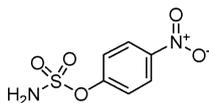
Раствор 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2, 1,78 г, 7,48 ммоль) в ДХМ (36 мл) охлаждали до -78°C , в течение 10 мин добавляли раствор 2,4-диметоксибензиламина (1,00 г, 5,98 ммоль), 4-нитрофенола (1,04 г, 7,48 ммоль) и триэтиламина (5,00 мл, 35,9 ммоль) в ДХМ (53 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и получали искомое соединение (1,28 г, 58%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС, m/z: 367 [M-H]⁻

ВЭЖХ, время удерживания: 0,81 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение г4: 4-Нитрофенилсульфамат

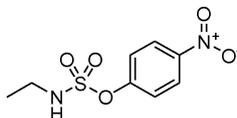
Химическая формула 37



Искомое соединение синтезировали из 4-нитрофенил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]сульфамата (соединение г3) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а6. ЖХМС, m/z: 217 [M-H]⁻ ВЭЖХ, время удерживания: 0,53 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение г5: 4-Нитрофенил-N-этилсульфамат

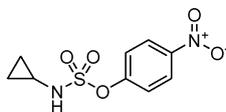
Химическая формула 38



Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 245 [M-H]⁻ ВЭЖХ, время удерживания: 0,68 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение г6: 4-Нитрофенил-N-циклопропилсульфамат

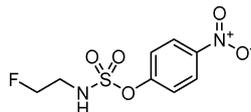
Химическая формула 39



Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 257 [M-H]⁻ ВЭЖХ, время удерживания: 0,70 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение г7: 4-Нитрофенил-N-(2-фторэтил)сульфамат

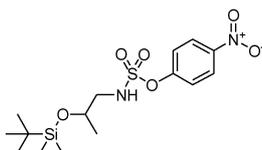
Химическая формула 40



Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 263 [M-H]⁻ ВЭЖХ, время удерживания: 0,65 мин (условия проведения анализа: С)

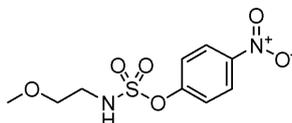
Соединение г11: 4-Нитрофенил-N-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]сульфамат

Химическая формула 41



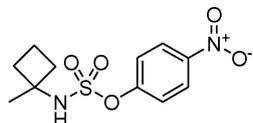
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 389 [M-H]⁻ ВЭЖХ, время удерживания: 1,03 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение г8: 4-нитрофенил-N-(2-метоксиэтил)сульфамат
Химическая формула 42



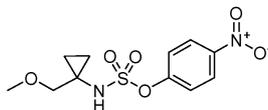
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 277 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,64 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение г9: 4-нитрофенил-N-(1-метилциклобутил)сульфамат
Химическая формула 43



Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 287 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,78 мин (условия проведения анализа: С)

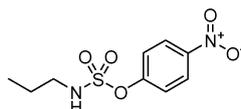
Соединение г10: 4-нитрофенил-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]сульфамат
Химическая формула 44



Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3.

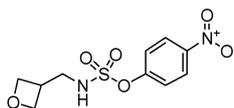
ЖХМС, m/z: 303 [M+H]⁺
ВЭЖХ, время удерживания: 0,67 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение г12: 4-нитрофенил-N-пропилсульфамат
Химическая формула 45



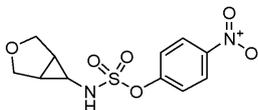
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 261 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,72 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение г13: 4-нитрофенил-N-(оксетан-3-илметил)сульфамат
Химическая формула 46



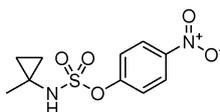
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 289 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,59 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение г14: 4-нитрофенил-N-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)сульфамат
Химическая формула 47



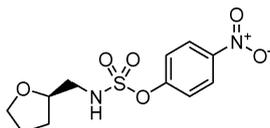
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 301 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,63 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение г15: 4-нитрофенил-N-(1-метилциклопропил)сульфамат
Химическая формула 48



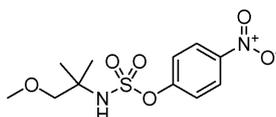
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 273 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,73 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение г16: 4-нитрофенил-N-[(2R)-оксолан-2-ил]метил]сульфамат
Химическая формула 49



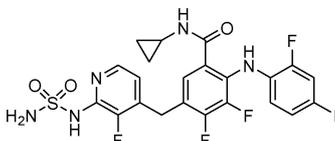
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 303 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,67 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение г17: 4-нитрофенил-N-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)сульфамат
Химическая формула 50



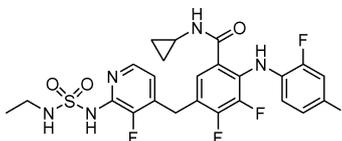
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ВЭЖХ, время удерживания: 0,76 мин (условия проведения анализа: С) ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,59 (1H, s), 8,34 (2H, m), 7,58 (2H, m), 3,30 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,28 (6H, s).

Соединение А-3: N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(сульфамойл-амино)пиридин-4-ил]метил]бензамид
Химическая формула 51



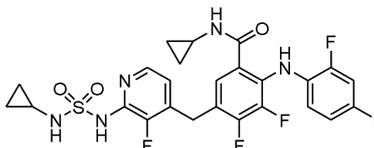
Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамида (соединение а10) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 636 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,58 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение А-4: N-циклопропил-5-[[2-(этилсульфамойламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид
Химическая формула 52



Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамида (соединение а10) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 664 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,70 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение А-5: N-циклопропил-5-[[2-(циклопропилсульфамойламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид
Химическая формула 53

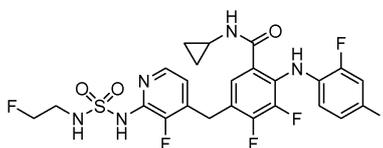


Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамида (соединение а10) и соответствующего 4-

нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z : 676 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,70 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение А-6: N-циклопропил-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-фторэтилсульфамоил)амино]пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

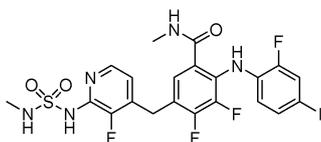
Химическая формула 54



Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамида (соединение а10) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z : 682 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,66 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение А-7: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоил)амино]пиридин-4-ил]метил]-N-метилбензамид

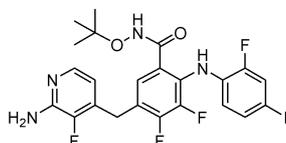
Химическая формула 55



Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а7) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а10 и соединения А-1. Однако 2 М раствор метиламина в ТГФ использовали вместо аминокклопропана, который использовали в примере получения соединения а10. ЖХМС, m/z : 624 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,62 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение а12: 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-(трет-бутокси)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамид

Химическая формула 56

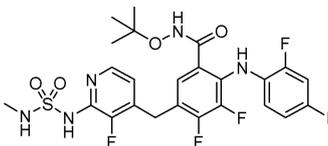


После растворения гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а7, 100 мг, 0,181 ммоль) в безводном ДМФ (0,9 мл) добавляли НООвт (58,9 мг, 0,361 ммоль) и ЭДК·НСl (69,2 мг, 0,361 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Затем добавляли трет-бутоксамингидрохлорид (68,1 мг, 0,542 ммоль) и ДИПЭА (0,95 мл, 0,542 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (89 мг, 84%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС, m/z : 589 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 0,77 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение А-8: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоил)амино]пиридин-4-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид

Химическая формула 57



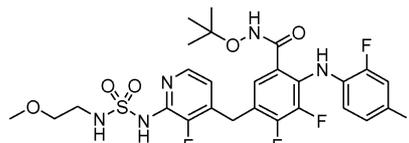
Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-(трет-бутокси)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамида (соединение а12) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1.

ЖХМС, m/z : 682 $[M+H]^+$

ВЭЖХ, время удерживания: 1,69 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение А-9: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоил)амино]пиридин-4-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид

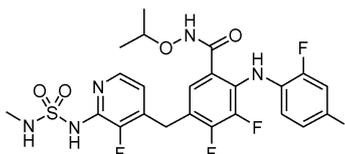
Химическая формула 58



Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-(трет-бутокс)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамида (соединение a12) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 726 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,71 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение А-10: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-пропан-2-илоксибензамид

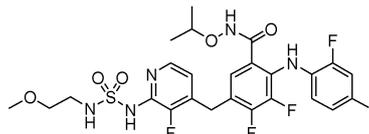
Химическая формула 59



Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение a7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a12 и соединения А-1. ЖХМС, m/z: 668 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,24 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-11: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-пропан-2-илоксибензамид

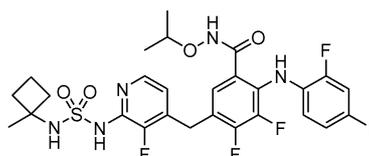
Химическая формула 60



Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение a7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 712 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,26 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-12: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]-N-пропан-2-илоксибензамид

Химическая формула 61



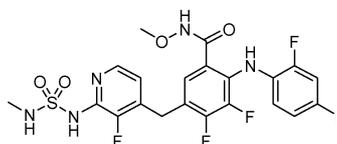
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение a7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1.

ЖХМС, m/z: 722 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,81 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение А-13: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид

Химическая формула 62

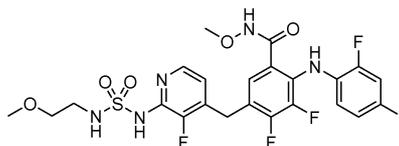


Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение a7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a12 и соединения А-1. ЖХМС, m/z:

640 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,16 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-14: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид

Химическая формула 63



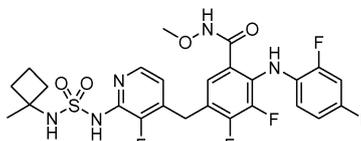
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1.

ЖХМС, m/z: 684 $[M+H]^+$

ВЭЖХ, время удерживания: 1,18 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-15: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфоамино]пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид

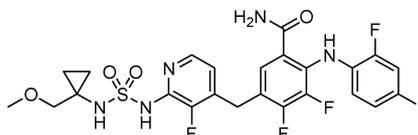
Химическая формула 64



Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 694 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,72 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение А-16: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[[1-(метоксиметил)циклопропил]сульфоамино]пиридин-4-ил]метил]бензамид

Химическая формула 65



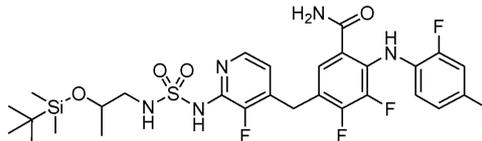
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1.

ЖХМС, m/z: 680 $[M+H]^+$

ВЭЖХ, время удерживания: 1,20 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение а15: 5-[[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропилсульфоамино]-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

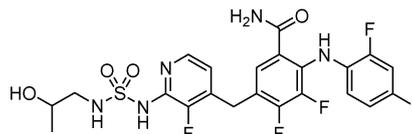
Химическая формула 66



Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 768 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,12 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение А-17: (+/-)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-гидроксипропилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (рацемический)

Химическая формула 67



После растворения 5-[[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропилсульфоамино]-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а15, 60,0 мг, 0,78 ммоль) в MeOH (0,4 мл) добавляли (-)-10-камфорсульфовую кислоту (27,2 мг, 0,117 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (38 мг, 74%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 654 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,10 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение а16: 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-метилсульфаниланилино)бензамид

Химическая формула 68



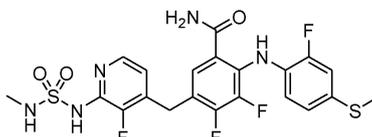
После растворения 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8, 30,0 мг, 0,058 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (0,3 мл) добавляли натриевую соль метилмеркаптана (12,2 мг, 0,174 ммоль), ДИПЭА (30,4 мкл, 0,174 ммоль) и [(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат (11,2 мг, 0,012 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (15 мг, 59%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС, m/z: 437 $[M+H]^+$

ВЭЖХ, время удерживания: 0,60 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение А-18: 3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-метилсульфаниланилино)бензамид

Химическая формула 69



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-метилсульфаниланилино)бензамида (соединение а16) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 530 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,09 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение а17: 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-винилфенил)амино)бензамид

Химическая формула 70

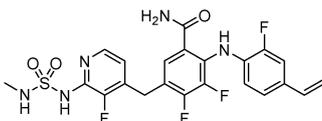


После растворения 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8, 500 мг, 0,969 ммоль) в дегазированном 2-пропанол (12 мл) и безводном ТГФ (2 мл) добавляли винилтрифторборат калия (143 мг, 1,07 ммоль), триэтиламин (0,405 мл, 2,91 ммоль) и аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорида с дихлорметаном (79,0 мг, 0,097 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и твердое вещество промывали этилацетатом и с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (343 мг, 85%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС, m/z: 417 $[M+H]^+$

ВЭЖХ, время удерживания: 0,60 мин (условия проведения анализа: С)

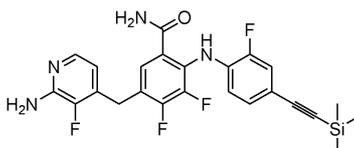
Соединение А-19: 2-(4-этинил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфоамил-амино)пиридин-4-ил]метил]бензамид
Химическая формула 71



Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-винилфенил)амино)бензамида (соединение а17) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1.

ЖХМС, m/z: 510 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,11 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение а18: 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-[2-фтор-4-(2-триметилсилилэтинил)анилино]бензамид
Химическая формула 72



Триэтиламин (31,7 мл, 228 ммоль), триметилсилацетилен (1,43 мл, 10,3 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорид (363 мг, 0,517 ммоль) и йодид меди(I) (296 мг, 1,55 ммоль) добавляли к раствору 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8, 2,67 г, 5,17 ммоль) в безводном ТГФ (26 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (2,57 г, 83%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС, m/z: 487 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,84 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение а19: 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-этинил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид

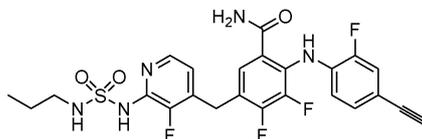
Химическая формула 73



Карбонат калия (17,0 мг, 0,123 ммоль) добавляли к раствору 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-[2-фтор-4-(2-триметилсилилэтинил)анилино]бензамида (соединение а18, 20,0 мг, 0,041 ммоль) в MeOH (0,411 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (14 мг, 82%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 415 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,60 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение А-20: 2-(4-этинил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфоамил-амино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

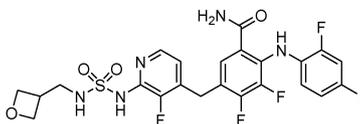
Химическая формула 74



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-этинил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение а19) и соответствующего 4-нитрофенилсульфата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 536 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,18 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-21: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(оксетан-3-илметилсульфоамил-амино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

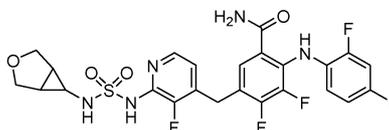
Химическая формула 75



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1, за исключением того, что вместо пиридина использовали имидазол. ЖХМС, m/z: 666 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,11 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-22: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-илсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

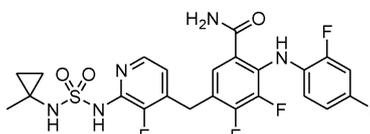
Химическая формула 76



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1, за исключением того, что вместо пиридина использовали имидазол. ЖХМС, m/z: 678 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,16 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-23: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклопропил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид

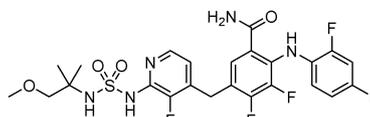
Химическая формула 77



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1, за исключением того, что вместо пиридина использовали имидазол, и что вместо безводного ДМФ использовали безводный ТГФ. ЖХМС, m/z: 650 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,25 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-24: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид

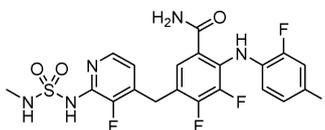
Химическая формула 78



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1, за исключением того, что вместо пиридина использовали имидазол, и что вместо безводного ДМФ использовали безводный ТГФ. ЖХМС, m/z: 682 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,27 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-25: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

Химическая формула 79

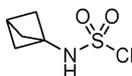


После растворения 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8, 10,0 мг, 0,019 ммоль) в безводном ДМА (0,1 мл) при 0°C добавляли пиридин (2,3 мкл, 0,029 ммоль) и метилсульфамоилхлорид (2,5 мкл, 0,029 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (10,2 мг, 86%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС, m/z: 610 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,15 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение s2: N-(1-бицикло[1.1.1]пентанил)сульфамоилхлорид

Химическая формула 80

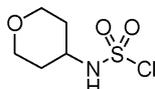


После растворения сульфурилхлорида (0,102 мл, 1,25 ммоль) в безводном ацетонитриле (1,5 мл)

при 0°C добавляли бицикло[1.1.1]пентан-1-амингидрохлорид (50,0 мг, 0,418 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде неочищенного продукта.

Соединение s3: N-(оксан-4-ил)сульфамоилхлорид

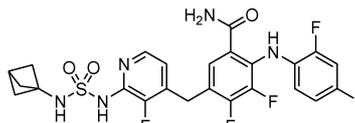
Химическая формула 81



Искомое соединение синтезировали из соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения s2, за исключением того, что также добавляли триэтиламин.

Соединение А-28: 5-[[2-(1-бицикло[1.1.1]пентанилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

Химическая формула 82

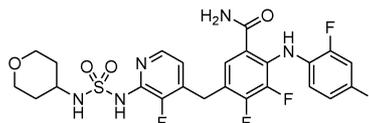


Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение a8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 662 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,27 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-29: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(оксан-4-илсульфамоил-амино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

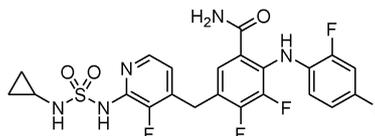
Химическая формула 83



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение a8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 680 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,16 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-30: 5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

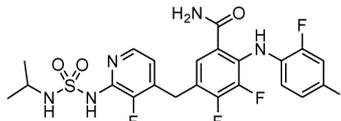
Химическая формула 84



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение a8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 636 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,21 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-31: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропан-2-илсульфамоил-амино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

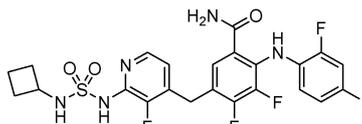
Химическая формула 85



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение a8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 638 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,24 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-32: 5-[[2-(циклобутилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

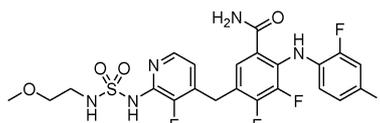
Химическая формула 86



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфамойлхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 650 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,26 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-33: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамойл-амино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

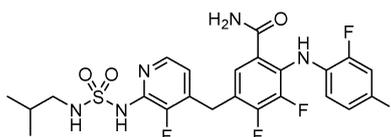
Химическая формула 87



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфамойлхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 654 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,17 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-34: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метилпропилсульфамойламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

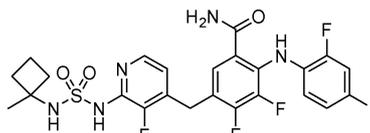
Химическая формула 88



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфамойлхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 652 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,31 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-35: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамойламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид

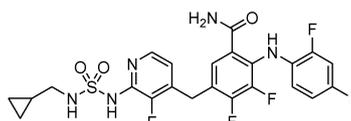
Химическая формула 89



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфамойлхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25, за исключением того, что реакцию проводили при 0°C. ЖХМС, m/z: 664 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,30 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-36: 5-[[2-(циклопропилметилсульфамойламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

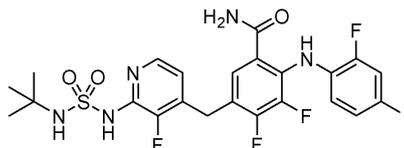
Химическая формула 90



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфамойлхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25, за исключением того, что реакцию проводили при 0°C. ЖХМС, m/z: 650 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,26 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-37: 5-[[2-(трет-бутилсульфамойламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

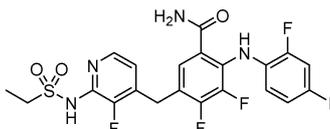
Химическая формула 91



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25, за исключением того, что реакцию проводили при 0°C. ЖХМС, m/z: 652 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,28 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-38: 5-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

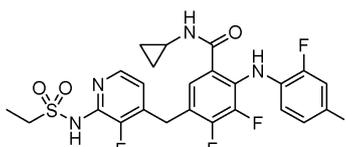
Химическая формула 92



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25, за исключением того, что в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 609 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,20 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-39: N-циклопропил-5-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

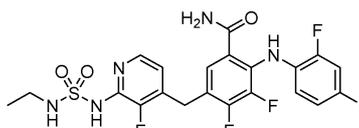
Химическая формула 93



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а10) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25, за исключением того, что в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 649 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,68 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение А-40: 5-[[2-(этилсульфоамиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

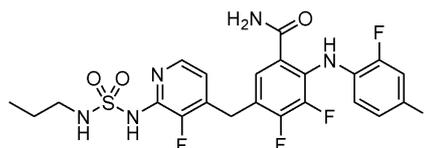
Химическая формула 94



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 624 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,20 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-41: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфоамиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

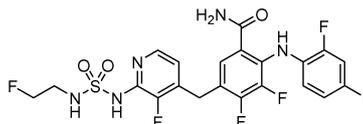
Химическая формула 95



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 638 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,25 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-42: 3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-фторэтилсульфоамиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

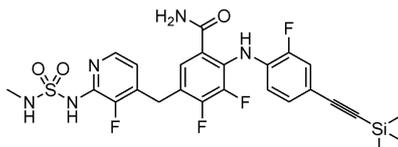
Химическая формула 96



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z : 642 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,17 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение а20: 3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]-2-[2-фтор-4-(2-триметилсилилэтинил)анилино]бензамид

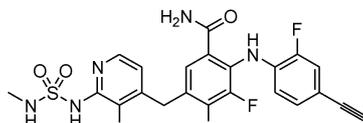
Химическая формула 97



После растворения 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамида (соединение А-25, 10,0 мг, 0,016 ммоль) в безводном ТГФ (0,1 мл) добавляли триэтиламин (0,100 мл, 0,717 ммоль), триметилсилилацетилен (4,1 мкл, 0,033 ммоль), аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорида с дихлорметаном (1,2 мг, 1,6 мкмоль) и йодид меди(I) (0,9 мг, 5 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (12,4 мг) в виде масла. ЖХМС, m/z : 580 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 0,95 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение А-26: 2-(4-этинил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

Химическая формула 98



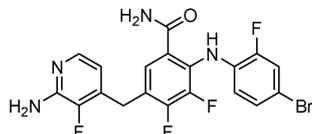
После растворения 3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]-2-[2-фтор-4-(2-триметилсилилэтинил)анилино]бензамида (соединение а20, 11,0 мг, 0,019 ммоль) в MeOH (0,2 мл) добавляли карбонат калия (7,9 мг, 0,057 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (5,0 мг, 52%) в виде твердого вещества.

ЖХМС, m/z : 508 $[M+H]^+$

ВЭЖХ, время удерживания: 1,05 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение а21: 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-бром-2-фторанилино)-3,4-дифтор-бензамид

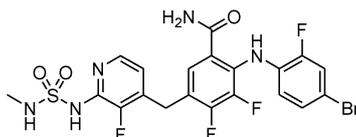
Химическая формула 99



После растворения 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8, 60,0 мг, 0,116 ммоль) в безводном ДМФ (1,2 мл) добавляли бромид меди(I) (83,0 мг, 0,581 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: 5 мкм, TSK-Gel ODS 80TS, 20x250 мм (TOSOH), 0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (35,6 мг) в виде твердого вещества. ЖХМС, m/z : 469 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 0,61 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение А-27: 2-(4-бром-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

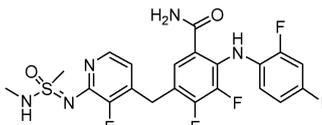
Химическая формула 100



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-бром-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение а21) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 562 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,13 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение А-43: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[[метил-(метиламино)-оксо-λ6-сульфанилиден]амино]пиридин-4-ил]метил]бензамид

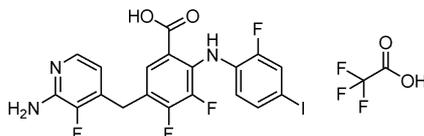
Химическая формула 101



После растворения 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8, 102 мг, 0,198 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли пиридин (0,160 мл, 1,98 ммоль) и хлорангидрид метансульфиновой кислоты (0,100 мл, 0,717 ммоль). К раствору при 0°C добавляли трет-бутилгипохлорит (44,6 мкл, 0,395 ммоль) и перемешивали в течение 1 мин, затем дополнительно добавляли трет-бутилгипохлорит (44,6 мкл, 0,395 ммоль). Затем добавляли 2 М раствор метиламина в ТГФ (1,98 мл, 3,95 ммоль) и реакционную смесь перемешивали и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (45,9 мг, 38%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 608 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,00 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение а22: Трифторацетат 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты

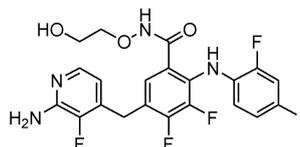
Химическая формула 102



После растворения метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6, 1,05 г, 1,97 ммоль) в ТГФ (16,8 мл) и воде (8,4 мл) при 0°C добавляли моногидрат гидроксида лития (415 мг, 9,88 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли трифторуксусную кислоту (305 мл), затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали водой и получали искомое соединение (1,06 г, 85%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 518 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,68 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение а23: 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-(2-гидроксиэтокси)бензамид

Химическая формула 103



Искомое соединение синтезировали из трифторацетата 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а22) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А12. ЖХМС, m/z: 577 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,58 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение а24: 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-N-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

Химическая формула 104

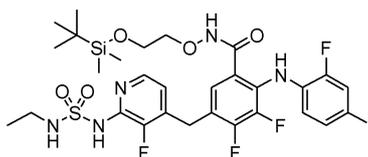


После растворения 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-

N-(2-гидроксиэтокси)бензамида (соединение a23, 320 мг, 0,555 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,116 мл, 0,833 ммоль) и трет-бутилдиметилхлорсилан (0,100 мл, 0,717 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли триэтиламин (0,116 мл, 0,833 ммоль) и трет-бутилдиметилхлорсилан (0,100 мл, 0,717 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 7 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (10 мМ водный раствор ацетата аммония/метанол) и получали искомое соединение (302 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 691 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,98 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение a25: N-[2-[трет-бутил(диметил)силлил]оксиэтокси]-5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

Химическая формула 105

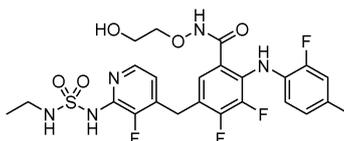


Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-N-[2-[трет-бутил(диметил)силлил]оксиэтокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение a24) и соответствующего сульфамойлхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 798 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,11 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение А-44: 5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-(2-гидроксиэтокси)бензамид

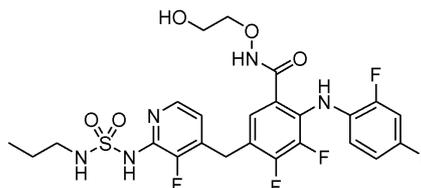
Химическая формула 106



После растворения N-[2-[трет-бутил(диметил)силлил]оксиэтокси]-5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение a25, 18 мг, 0,023 ммоль) в безводном ТГФ (0,2 мл) при 0°C добавляли 1 М раствор тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (27 мкл, 0,27 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (14 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 684 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,79 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение А-45: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-гидроксиэтокси)бензамид

Химическая формула 107



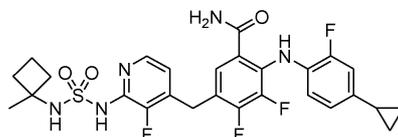
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-N-[2-[трет-бутил(диметил)силлил]оксиэтокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение a24) и соответствующего сульфамойлхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25.

ЖХМС, m/z: 698 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,83 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение А-46: 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид

Химическая формула 108

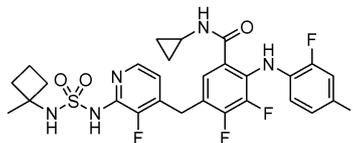


Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение a9) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата

при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 578 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,89 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение А-47: N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид

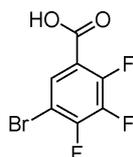
Химическая формула 109



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а10) и соответствующего 4-нитрофенилсульфата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 704 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,97 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение а26: 5-бром-2,3,4-трифторбензойная кислота

Химическая формула 110



Реакционный сосуд, в который помещали воду (81 мл), охлаждали до внешней температуры, равной 0°C, и добавляли концентрированную серную кислоту (162 мл). Затем добавляли 2,3,4-трифторбензойную кислоту (27,0 г, 153 ммоль) и сульфат калия (401 мг, 2,30 ммоль) и смесь нагревали до внешней температуры, равной 55°C. В течение 2,5 ч по каплям добавляли водный раствор, полученный из бромата натрия (25,4 г, 169 ммоль) и воды (108 мл), и смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли водный раствор, полученный из сульфита натрия (24,3 г, 161 ммоль) и воды (324 мл). Кристаллы отфильтровывали, промывали водой (162 мл) и сушили обдувкой воздухом и получали искомое соединение (27,9 г, 71%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 253 [M-H]⁻ ВЭЖХ, время удерживания: 0,66 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение а27: 5-бром-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензойная кислота

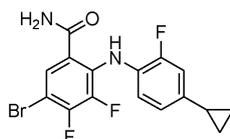
Химическая формула 111



Реакционный сосуд, в который помещали 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (206 мл, 206 ммоль), охлаждали до обеспечения внешней температуры, равной -15°C, и по каплям добавляли раствор 4-циклопропил-2-фторанилина (11,6 г, 76,5 ммоль) в ТГФ (30 мл). В течение 30 мин по каплям добавляли раствор 5-бром-2,3,4-трифторбензойной кислоты (соединение а26, 15,0 г, 58,8 ммоль) в ТГФ (120 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. После последующего добавления к реакционной смеси 5 М раствора хлористоводородной кислоты (118 мл) смесь нагревали до комнатной температуры и экстрагировали изопропилацетатом (75 мл). Органический слой дважды промывали водой (75 мл) и один раз 15% водным раствором хлорида натрия (75 мл) и концентрировали при пониженном давлении. К полученному концентрированному остатку добавляли ацетон (120 мл) и после проводимого для растворения нагревания для обеспечения осаждения кристаллов добавляли воду (45 мл) и затравочные кристаллы (150 мг). К полученной суспензии добавляли воду (45 мл) и кристаллы отфильтровывали. После промывки жидкой смесью ацетон/вода (1/2) их сушили при внешней температуре, равной 40°C, и при пониженном давлении и получали искомое соединение (19,4 г, 85%). ЖХМС, m/z: 386 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,62 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение а28: 5-бром-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид

Химическая формула 112



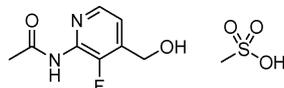
В реакционный сосуд, в который помещали 5-бром-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензойную кислоту (соединение а27, 13,0 г, 33,7 ммоль), добавляли ацетонитрил (104 мл), ТГФ (26 мл) и 1,1'-карбонилдиимидазол (8,2 г, 50,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После добавления к реакционной смеси 28% раствора аммиака в воде (13 мл) смесь пере-

мешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем в течение 1 ч добавляли воду (117 мл). Кристаллы отфильтровывали и промывали водой и затем сушили при внешней температуре, равной 40°C, и при пониженном давлении и получали искомое соединение (12,0 г, 93%). ЖХМС, m/z: 385 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,52 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение а30: N-[3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]ацетамидметансульфонат

Химическая формула 113



(1) Синтез N-[4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-фторпиридин-2-ил]ацетамида

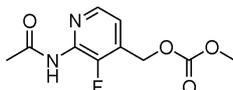
После добавления в реакционный сосуд трет-бутил-[(2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)метокси]диметилсилана (180 г, 653 ммоль), Xantphos (22,7 г, 39,2 ммоль), карбоната калия (135 г, 979 ммоль), ацетамида (77,1 г, 1,31 моля) и 2-метил-2-бутанола (540 мл) из сосуда путем вакуумирования удаляли воздух и сосуд заполняли азотом. Затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (14,9 г, 16,3 ммоль) и толуол (540 мл), затем повторяли удаление воздуха путем вакуумирования и заполнение азотом. Смесь нагревали в атмосфере до внешней температуры, равной 120°C, и перемешивали в течение 7 ч. Внешнюю температуру понижали до комнатной температуры и реакционную смесь фильтровали и промывали толуолом (450 мл). К фильтрату добавляли активированный уголь (9,00 г, 749 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и дважды промывали толуолом (первый раз с помощью 270 мл и второй раз с помощью 180 мл) и получали неочищенный продукт, N-[4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-фторпиридин-2-ил]ацетамид, в виде раствора в толуоле. ЖХМС, m/z: 299 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,81 мин (условия проведения анализа: С)

(2) Синтез соединения а30

В реакционный сосуд добавляли полученный раствор N-[4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-фторпиридин-2-ил]ацетамида в толуоле, толуол (175 мл) и метанол (195 мл) и из сосуда путем вакуумирования удаляли воздух и сосуд заполняли азотом. Затем при внешней температуре, равной 10°C, по каплям добавляли метансульфоновую кислоту (188 г, 1,96 моля), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до внешней температуры, равной 0°C, и перемешивали в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали и промывали охлажденной жидкой смесью толуола (312 мл) и метанола (78 мл). В реакционный сосуд добавляли отфильтрованное твердое вещество и жидкую смесь толуола (1,1 л) и этанола (492 мл) и смесь перемешивали при внешней температуре, равной 0°C, в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали жидкой смесью толуола (281 мл) и этанола (117 мл), и затем сушили при внешней температуре, равной 40°C, и при пониженном давлении и получали соединение а30 (149 г, 81%). ЖХМС, m/z: 185 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,30 мин (условия проведения анализа: Е)

Соединение а31: (2-ацетамид-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбонат

Химическая формула 114



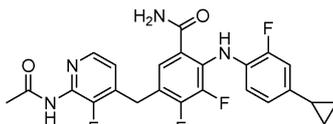
В реакционный сосуд, в который помещали N-[3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]ацетамидметансульфонат (соединение а30, 50,0 г, 178 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуран (750 мл), при комнатной температуре добавляли 4-диметиламинопиридин (52,3 г, 428 ммоль). Внешнюю температуру понижали до равной 0°C, добавляли метилхлорформиат (21,9 г, 232 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали. Осадившееся твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и при внешней температуре, равной 40°C. К концентрированному остатку добавляли этилацетат (300 мл) для обеспечения его растворения при комнатной температуре и затем добавляли ДИПЭА (31,2 мл, 178 ммоль), гептан (150 мл) и затравочные кристаллы. После завершения осаждения кристаллов добавляли гептан (1 л). Суспензию охлаждали до внешней температуры, равной 0°C, и затем кристаллы отфильтровывали и промывали жидкой смесью этилацетат/гептан (2/7). Их сушили при внешней температуре, равной 40°C, и при пониженном давлении и получали искомое соединение (31,3 г, 72%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС, m/z: 243 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,37 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение а32: 5-[(2-ацетамид-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид

Химическая формула 115



После добавления в реакционный сосуд 5-бром-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение a28, 10,0 г, 26,0 ммоль), бис(пинаколято)дибора (7,3 г, 28,6 ммоль), ацетата калия (7,6 г, 77,9 ммоль) и 2-метилтетрагидрофурана (150 мл) из сосуда путем вакуумирования удаляли воздух и сосуд заполняли азотом. Затем добавляли (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат (440 мг, 0,52 ммоль) и повторяли удаление воздуха путем вакуумирования и заполнение азотом. Смесь нагревали в атмосфере азота до внешней температуры, равной 80°C, и перемешивали в течение 6 ч. Внешнюю температуру понижали до комнатной температуры, добавляли карбонат калия (10,8 г, 77,9 ммоль) и из сосуда путем вакуумирования удаляли воздух и сосуд заполняли азотом. Затем добавляли (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат (1,1 г, 1,3 ммоль) и повторно проводили удаление воздуха путем вакуумирования и заполнение азотом, затем добавляли раствор (2-ацетамид-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбоната (соединение a31, 12,6 г, 51,9 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (150 мл). Смесь нагревали в атмосфере азота при внешней температуре, равной 70°C, и после проводимого трижды с промежутками в 20 мин добавления воды (935 мкл, 51,9 ммоль), смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем по каплям добавляли воду (7,0 мл), смесь перемешивали в течение 2 ч, добавляли раствор, полученный из N-ацетилцистеина (847 мг, 5,2 ммоль) и воды (150 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения до внешней температуры, равной 40°C, водный слой отбрасывали. Органический слой промывали 15% водным раствором хлорида натрия (150 мл), нерастворимое вещество отфильтровывали и проводили концентрирование при пониженном давлении. К полученному концентрированному остатку добавляли ацетонитрил (500 мл) и смесь нагревали при внешней температуре, равной 100°C, до обеспечения растворения и затем охлаждали до комнатной температуры. Кристаллы отфильтровывали и промывали ацетонитрилом (200 мл) и затем сушили при внешней температуре, равной 40°C, и при пониженном давлении и получали искомое соединение (8,34 г, 68%).

ЖХМС, m/z: 471 [M-H]⁻

ВЭЖХ, время удерживания: 0,74 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение a9: 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид

Химическая формула 116

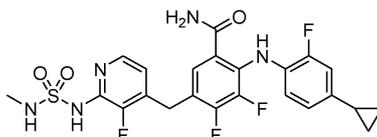


Пример получения a9-2:

В реакционный сосуд, в который помещали 5-[(2-ацетамид-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид (соединение a32, 100 мг, 0,21 ммоль), добавляли метанол (3 мл) и 5 М раствор хлористоводородной кислоты (0,42 мл, 2,1 ммоль) и смесь перемешивали при внешней температуре, равной 50°C, в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (1,1 мл, 2,1 ммоль). К полученной суспензии добавляли воду (0,5 мл) и кристаллы отфильтровывали. После промывки жидкой смесью метанол/вода (3/2) их сушили при внешней температуре, равной 40°C, и при пониженном давлении и получали соединение a9 (77,7 мг, 85%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 431 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,61 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение A-1: 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоил)амино]пиридин-4-ил]метил]бензамид

Химическая формула 117



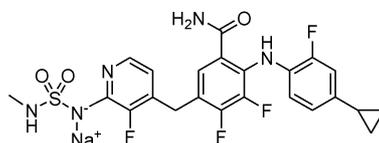
Пример получения A-1-2:

После растворения 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение a9, 100 мг, 0,232 ммоль) в безводном ДМА (1 мл) добавляли пиридин (56,4 мкл, 0,697 ммоль). Затем смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли метилсульфамоилхлорид (30,2 мкл, 0,349 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли ацетонитрил (0,6

мл), воду (0,3 мл) и затравочные кристаллы (1 мг), температуру повышали до комнатной температуры и затем добавляли воду (0,7 мл) и ацетонитрил (0,4 мл) и смесь перемешивали в течение 20 ч. Осадок отфильтровывали и промывали жидкой смесью ацетонитрил/вода (1/1) и получали соединение А-1 (93,1 мг, 77%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 524 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,13 мин (условия проведения анализа: А)

Натриевая соль соединения А-1: Натриевая соль 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида

Химическая формула 118



(1) Получение образца А-1а (форма I)

К 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамиду (соединение А-1, 3,03 г) добавляли ацетон (10,6 мл) и ДМСО (1,51 мл) и вещество растворяли при комнатной температуре. К раствору добавляли 20% раствор этоксида натрия в этаноле (3,03 мл) и затравочные кристаллы натриевой соли соединения А-1 (образец А-1b, описанный ниже) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли этанол (15,1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли этанол (15,1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и получали натриевую соль соединения А-1 (2,74 г) в виде порошкообразных кристаллов (образец А-1а (форма I)).

(2) Получение образца А-1b

20% Раствор этоксида натрия в этаноле (0,054 мл) и метилизобутилкетон (0,161 мл) добавляли к соединению А-1 (53,6 мг), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем добавляли метилизобутилкетон (0,161 мл) и перемешивание продолжали при 60°C в течение 4 дней. Затем добавляли ДМСО (0,054 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч и получали натриевую соль соединения А-1 (25,6 мг) в виде порошкообразных кристаллов (образец А-1b).

(3) Получение образца А-1с

ДМСО (4,26 мл) и 2 М водный раствор гидроксида натрия (1,07 мл) добавляли к соединению А-1 (1,02 г). Раствор сушили вымораживанием при -20°C в течение 4 дней и затем сушили при пониженном давлении и при комнатной температуре в течение 3 дней. После добавления к полученному твердому веществу 1-пентанола (10,0 мл) смесь перемешивали при 80°C в течение 10 мин. Затем ее перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и получали натриевую соль соединения А-1 (0,966 г) в виде порошкообразных кристаллов (образец А-1с).

(4) Анализ с помощью порошковой рентгенографии

Образец А-1а (форма I), образец А-1b и образец А-1с анализировали с помощью порошковой рентгенографии при следующих условиях. Прибор: SmartLab, D/детектор Tex Ultra (Rigaku Corp.) Антикатоде: Cu

Напряжение на трубке: 45 кВ Ток на трубке: 200 мА Шаг при анализе: 0,02°

Результаты анализа с помощью порошковой рентгенографии представлены на фиг. 1-3. На фиг. 1 представлена порошковая рентгенограмма образца А-1а (форма I). На фиг. 2 представлена порошковая рентгенограмма образца А-1b. На фиг. 3 представлена порошковая рентгенограмма образца А-1с. На фиг. 1-3 по горизонтальной оси (ось X) указан угол дифракции 2θ (°) и по вертикальной оси (ось Y) указана интенсивность полос.

(5) Ионная хроматография

При определении содержания ионов натрия в кристаллах образца А-1а (форма I) с помощью ионной хроматографии установлено, что отношение количества молей ионов натрия к количеству молей соединения А-1 составляет 0,99. Это подтверждает, что образец А-1а представляет собой моноватриевую соль. Исследование с помощью ионной хроматографии проводили при следующих условиях.

Прибор: Dionex ICS-1600, AS-AP (Thermo Fisher Scientific) Колонка: Dionex IonPac CG16 (5×50 mm)/CS16 (5×250 mm) (Thermo Fisher Scientific)

Элюент: 30 ммоль/л раствор метансульфонової кислоты

Устройство для подавления помех: Dionex CERS-500, 4 мм, 88 мА (Thermo Fisher Scientific)

Температура колонки: 40°C Скорость потока элюента: 1,00 мл/мин

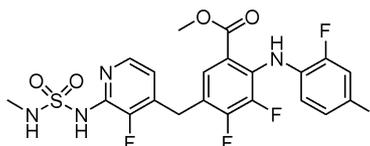
Инжектируемый объем образца: 10 мкл

Детектор: детектор электропроводности

Обработка образца: образец А-1а суспендировали в 20 ммоль/л растворе метансульфонової кислоты с обеспечением концентрации, равной 0,5 мг/мл, и суспензию встряхивали и перемешивали в течение 17 ч, ионы натрия экстрагировали и исследовали надосадочную жидкость.

Соединение b1: метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензоат

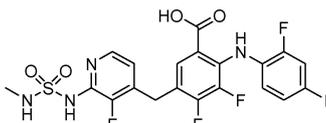
Химическая формула 119



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение a6) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25, за исключением того, что вместо безводного ДМА использовали безводный NMP. ЖХМС, m/z: 436 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,00 мин (условия проведения анализа: D)

Соединение b2: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойная кислота

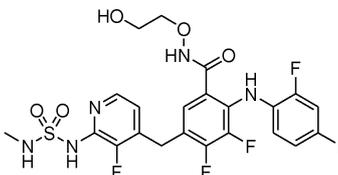
Химическая формула 120



Смешанный раствор метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензоата (соединение b1, 158 мг, 0,253 ммоль) в ТГФ (4,8 мл) и воде (2,4 мл) охлаждали до 0°C, добавляли моногидрат гидроксида лития (60,6 мг, 2,53 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли 2 М раствор хлористоводородной кислоты, затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором рассола и сушили над безводным сульфатом натрия. После отфильтровывания осушающего реагента органический слой концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (161 мг) в виде вспененного вещества. ЖХМС, m/z: 611 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,67 мин (условия проведения анализа: D)

Соединение В-1: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-гидроксиэтокси)бензамид

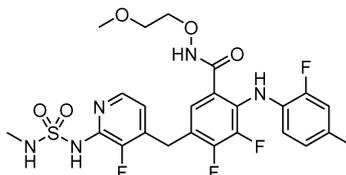
Химическая формула 121



Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение b2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a8. ЖХМС, m/z: 670 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,07 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение В-2: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-метоксиэтокси)бензамид

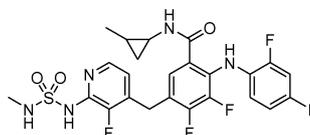
Химическая формула 122



Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение b2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a8. ЖХМС, m/z: 684 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,56 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение В-3: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-метилциклопропил)бензамид (смесь 4 изомеров)

Химическая формула 123



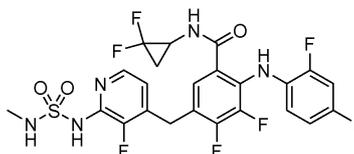
Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение b2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a8. ЖХМС, m/z: 664

[M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,70 мин и 1,72 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение В-6: (+/-)-N-(2,2-дифторциклопропил)-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (рацемат)

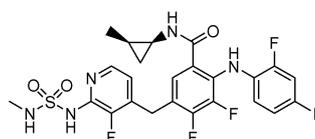
Химическая формула 124



Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение b2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 686 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,69 мин (условия проведения анализа: В)

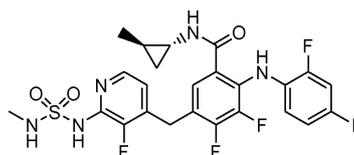
Соединение В-4: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-[(1S,2R)-(+/-)-2-метилциклопропил]бензамид (рацемат)

Химическая формула 125



Соединение В-5: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-[(1R,2R)-(+/-)-2-метилциклопропил]бензамид (рацемат)

Химическая формула 126

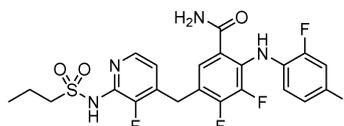


3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-метилциклопропил)бензамид (смесь 4 изомеров, соединение В-3, 57 мг) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: 5 мкм, YMC Triart C18 plus, 4,6×150 мм, 0,1% водный раствор ТФК/0,1% раствор ТФК в ацетонитриле) и получали соединение В-4 (14,7 мг) и соединение В-5 (41 мг) в виде отдельных твердых веществ.

Соединение В-4 ЖХМС, m/z: 664 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,70 мин (условия проведения анализа: В)Соединение В-5 ЖХМС, m/z: 664 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,72 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение В-8: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

Химическая формула 127

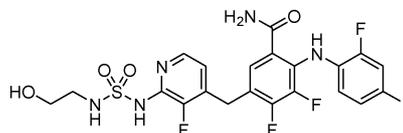


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение a6) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a8. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали вместо пиридина и безводного ДМА соответственно, которые использовали в примере получения соединения А-25.

ЖХМС, m/z: 623 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,63 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение В-9: 3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-гидроксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

Химическая формула 128



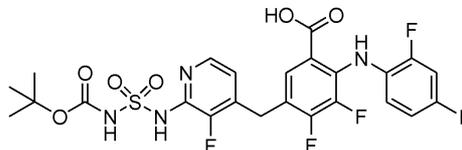
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение a6) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же

условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a8. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали вместо пиридина и безводного ДМА соответственно, которые использовали в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 640 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,06 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение b8: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонилсульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензойная кислота

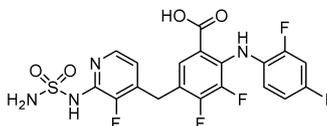
Химическая формула 129



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение ab) и соответствующего сульфамойлхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения b2. Однако безводный NMP использовали вместо безводного ДМА, который использовали в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 697 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,71 мин (условия проведения анализа: D).

Соединение b9: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(сульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойная кислота

Химическая формула 130



Хлортриметилсилан (71,5 мкл, 0,564 ммоль) добавляли к раствору 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонилсульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение b8, 131 мг, 0,188 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (2,6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (75,0 мг, 67%) в виде вспененного вещества.

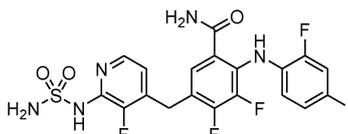
ЖХМС, m/z: 597 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,60 мин (условия проведения анализа: D)

Соединение В-10:

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(сульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

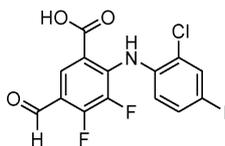
Химическая формула 131



Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(сульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение b9) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 596 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,11 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение b10: 2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифтор-5-формилбензойная кислота

Химическая формула 132

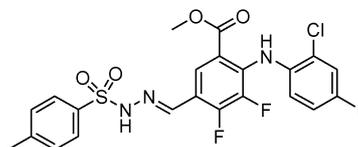


2 М Раствор ДАЛ в ТГФ (6,53 мл, 13,1 ммоль) охлаждали до -78°C и в атмосфере азота медленно добавляли к раствору 2,3,4-трифторбензойной кислоты (1,00 г, 5,68 ммоль) в ТГФ (6 мл). После перемешивания при -78°C в течение 50 мин медленно добавляли ДМФ (0,484 мл, 6,25 ммоль) и перемешивание продолжали при -10°C в течение 2 ч. В отдельной колбе раствор 2-хлор-4-йоданилина (1,44 г, 5,68 ммоль) в ТГФ (15 мл) охлаждали до -78°C, по каплям добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (13,6 мл, 13,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. После перемешивания добавляли полученную выше реакционную смесь и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем к реакционной смеси добавляли воду и 2 М раствор хлористоводородной кислоты, затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом

магния и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде неочищенного продукта (1,2 г). ЖХМС, m/z : 438 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 0,91 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение b12: метил-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифтор-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензоат

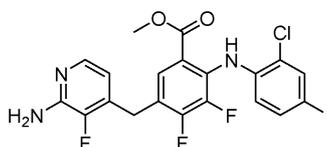
Химическая формула 133



Искомое соединение синтезировали из 2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифтор-5-формилбензойной кислоты (соединение b10) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a1 и соединения a2. ЖХМС, m/z : 620 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,09 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение b14: метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифторбензоат

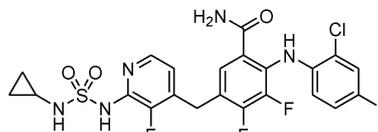
Химическая формула 134



Искомое соединение синтезировали из метил-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифтор-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензоата (соединение b 12) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a5 и соединения a6. Однако ДИПЭА использовали вместо карбоната калия, который использовали в примере получения соединения a5. ЖХМС, m/z : 548 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 0,89 мин (условия проведения анализа: C)

Соединение В-11: 2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифторбензамид

Химическая формула 135

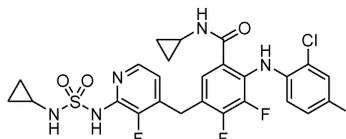


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифторбензоата (соединение b 14) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-1, соединения b2 и соединения a8.

ЖХМС, m/z : 652 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,67 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение В-12: 2-(2-хлор-4-йоданилино)-N-циклопропил-5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифторбензамид

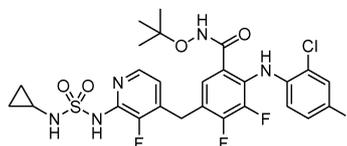
Химическая формула 136



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифторбензоата (соединение b 14) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-1, соединения b2 и соединения a8. Однако соответствующий амин использовали вместо 7 М раствора аммиака в MeOH, который использовали в примере получения соединения a8. ЖХМС, m/z : 692 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,78 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение В-13: 2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид

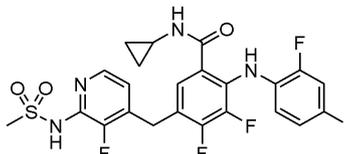
Химическая формула 137



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифторбензоата (соединение b 14) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-1, соединения b2 и соединения а8. Однако соответствующий амин использовали вместо 7 М раствора аммиака в MeOH, который использовали в примере получения соединения а8. ЖХМС, m/z: 724 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,81 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение В-14: N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метансульфонамид)пиридин-4-ил]метил]бензамид

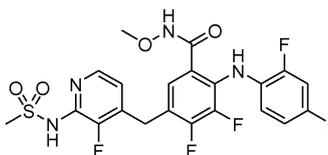
Химическая формула 138



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения а12. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали вместо пиридина и безводного ДМА соответственно, которые использовали в примере получения соединения А-25, 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения b2, и соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения а12. ЖХМС, m/z: 635 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,87 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение В-15: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метансульфонамид)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид

Химическая формула 139



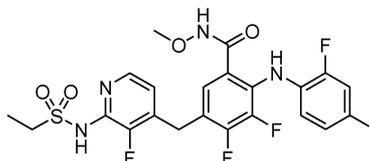
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения а12. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали вместо пиридина и безводного ДМА соответственно, которые использовали в примере получения соединения А-25, 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения b2, и соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения а12.

ЖХМС, m/z: 625 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,80 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение В-16: 5-[[2-(этилсульфоамино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид

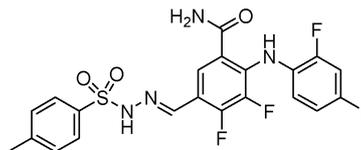
Химическая формула 140



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения а12. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали вместо пиридина и безводного ДМА соответственно, которые использовали в примере получения соединения А-25, 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения b2, и соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения а12. ЖХМС, m/z: 639 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,83 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение с1: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(Е)-(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензамид

Химическая формула 141

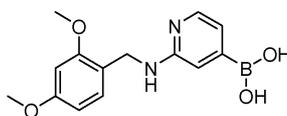


После добавления 4-метилбензолсульфонилгидразида (2,21 г, 11,9 ммоль) к раствору 3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-5-формилбензойной кислоты (5,00 г, 11,9 ммоль) в безводном ДМФ (59 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли НООВt (1,94 г, 11,9 ммоль) и ЭДК·НСl (2,28 г, 11,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли 7 М раствор аммиака в MeOH (3,39 мл, 23,8 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью ДМФ (30 мл). К фильтрату добавляли ацетонитрил (90 мл) и 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (90 мл) и полученное твердое вещество промывали жидкой смесью ацетонитрил/вода и получали искомое соединение (6,27 г, 90%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС, m/z: 589 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,90 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение с2: [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]пиридин-4-ил]бороновая кислота

Химическая формула 142

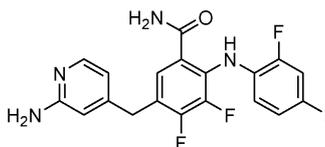


Искомое соединение синтезировали из 4-бром-2-фторпиридина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а3 и соединения а4.

ЖХМС, m/z: 289 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,38 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение с4: 5-[(2-аминопиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

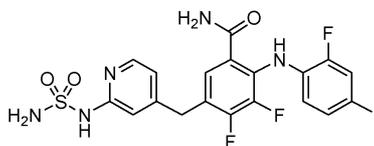
Химическая формула 143



Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензида (соединение с1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а5 и соединения а6. Однако [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]пиридин-4-ил]бороновую кислоту (соединение с2) использовали вместо [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой кислоты (соединение а4), которую использовали в примере получения соединения а5. ЖХМС, m/z: 649 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,71 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение С-1: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-(сульфоамиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

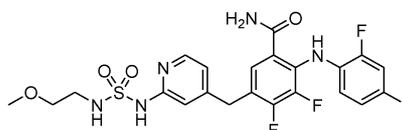
Химическая формула 144



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-аминопиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензида (соединение с4) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 578 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,42 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение С-2: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-(2-метоксиэтилсульфоамиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

Химическая формула 145

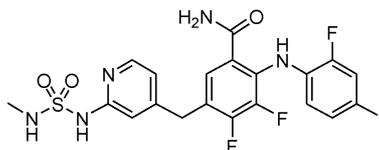


Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-аминопиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензида (соединение с4) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1, за исключением того, что вместо пиридина использовали имидазол. ЖХМС, m/z: 636 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,10 мин (условия проведения

анализа: А)

Соединение С-3: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

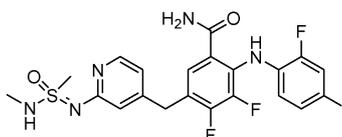
Химическая формула 146



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-аминопиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение с4) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 592 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,08 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение С-4: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-[[метил-(метиламино)-оксо-λ6-сульфанилиден]амино]пиридин-4-ил]метил]бензамид

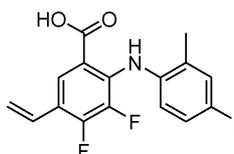
Химическая формула 147



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-аминопиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение с4) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-43. ЖХМС, m/z: 590 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,92 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение с5: 5-этенил-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метиланилино)бензойная кислота

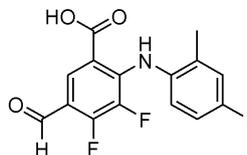
Химическая формула 148



Раствор 4-йод-2-метиланилина (636 мг, 2,73 ммоль) в безводном ТГФ (1,8 мл) охлаждали до -78°C и затем в течение 1 ч добавляли 1,3 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (5,08 мл, 6,60 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 2,3,4-трифтор-5-винилбензойной кислоты (460 мг, 2,28 ммоль) в безводном ТГФ (3,9 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду и 2 М раствор хлористоводородной кислоты и смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали и промывали с помощью ДХМ и получали искомое соединение (631 мг, 67%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 416 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,99 мин (условия проведения анализа: Е)

Соединение с6: 3,4-дифтор-5-формил-2-(4-йод-2-метиланилино)бензойная кислота

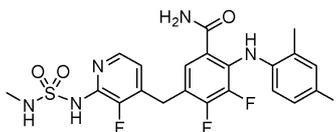
Химическая формула 149



После добавления 1 М водного раствора гидрокарбоната натрия (3,02 мл, 3,02 ммоль), периода натрия (1,29 г, 6,03 ммоль) и микрокапсулированного оксида осмия(VIII) (38,3 мг, 0,015 ммоль) к раствору 5-этенил-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метиланилино)бензойной кислоты (соединение с5, 626 мг, 1,51 ммоль) в безводном ТГФ (6,3 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем к реакционной смеси добавляли этилацетат, затем ее промывали 1 М раствором хлористоводородной кислоты и 0,2 М водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали и промывали смесью этилацетат/гексан (1/25, 42 мл) и твердое вещество отфильтровывали. Полученное твердое вещество промывали гексаном и получали искомое соединение (558 мг, 89%) в виде бесцветного твердого вещества.

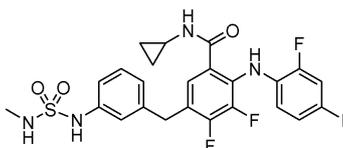
ЖХМС, m/z: 418 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,86 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение С-5: 3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(4-йод-2-метиланилино)бензамид
Химическая формула 150



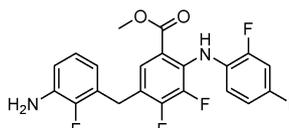
Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-5-формил-2-(4-йод-2-метиланилино)бензойной кислоты (соединение с6) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с1, соединения а5, соединения аб и соединения А-1. ЖХМС, m/z: 606 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,20 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение С-6: N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид
Химическая формула 151



Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-5-формилбензойной кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а2, соединения а10, соединения а5 и соединения А-1. ЖХМС, m/z: 631 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,70 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение d1: метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоат
Химическая формула 152



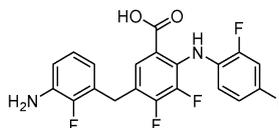
Искомое соединение синтезировали из метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензоата (соединение а2) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а5, за исключением того, что гидрохлорид (3-амино-2-фторфенил)бороновой кислоты использовали вместо [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой кислоты (соединение а4).

ЖХМС, m/z: 531 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,96 мин (условия проведения анализа: D)

Соединение d2: 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойная кислота

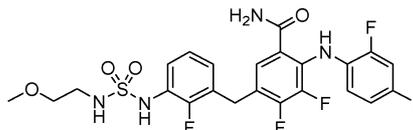
Химическая формула 153



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а7. ЖХМС, m/z: 517 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,95 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение D-1: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид

Химическая формула 154

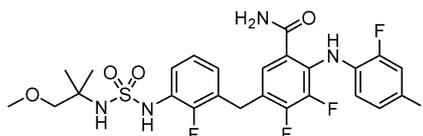


Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а8 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 653 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,24 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение D-2: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)сульфамоиламино]фенил]метил]бензамид

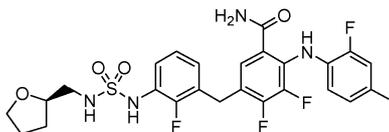
Химическая формула 155



Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а8 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 681 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,35 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение D-3: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[(2R)-оксолан-2-ил]метилсульфамоиламино]фенил]метил]бензамид

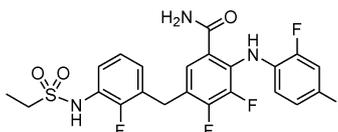
Химическая формула 156



Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а8 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 679 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,27 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение D-4: 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

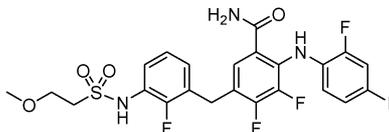
Химическая формула 157



Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а8 и соединения А-25. Однако соответствующий сульфониламинохлорид использовали вместо метилсульфамоилхлорида, который использовали в примере получения соединения А-25. На стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 608 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,26 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение D-5: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(2-метоксиэтилсульфониламино)фенил]метил]бензамид

Химическая формула 158



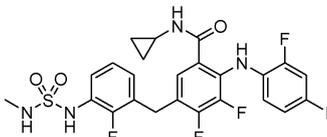
Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а8 и соединения А-25. Однако соответствующий сульфониламинохлорид использовали вместо метилсульфамоилхлорида, который использовали в примере получения соединения А-25. На стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин.

ЖХМС, m/z: 638 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,67 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение D-6: N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид

Химическая формула 159



Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-

йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. ЖХМС, m/z: 649 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,71 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение D-7: N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(сульфоамило)фенил]метил]бензамид

Химическая формула 160



Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1. ЖХМС, m/z: 635 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,65 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение D-8: N-циклопропил-5-[[3-(этилсульфонил)амино]-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

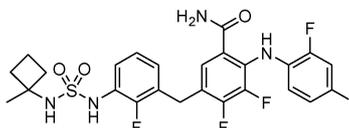
Химическая формула 161



Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-25. Однако соответствующий сульфонилохлорид использовали вместо метилсульфоамилохлорида, который использовали в примере получения соединения A-25. На стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 648 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,77 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение D-9: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[(1-метилциклобутил)сульфоамило)фенил]метил]бензамид

Химическая формула 162



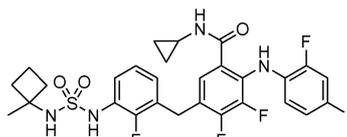
Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1.

ЖХМС, m/z: 663 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,95 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение D-10: N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[(1-метилциклобутил)сульфоамило)фенил]метил]бензамид

Химическая формула 163



Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1. ЖХМС, m/z: 703 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,01 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение D-11: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфоамило)фенил]метил]-N-метоксибензамид

Химическая формула 164



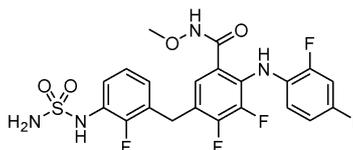
Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако триэтиламин использовали вместо ДИПЭА, который использовали в примере получения соединения a8.

ЖХМС, m/z: 639 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,62 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение D-12: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(сульфамоиламино)фенил]метил]-N-метоксибензамид

Химическая формула 165



Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако триэтиламин использовали вместо ДИПЭА, который использовали в примере получения соединения a8, и соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1. ЖХМС, m/z: 625 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,81 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение D-13: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]фенил]метил]-N-метоксибензамид

Химическая формула 166



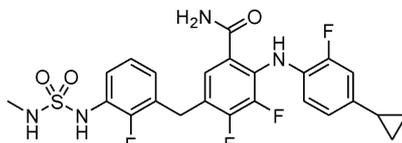
Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако триэтиламин использовали вместо ДИПЭА, который использовали в примере получения соединения a8, и соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1.

ЖХМС, m/z: 693 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,95 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение D-14: 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид

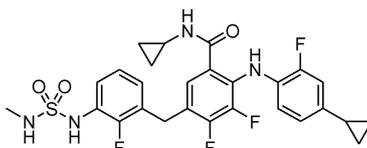
Химическая формула 167



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a9, соединения a7, соединения a8 и соединения A-25. Однако 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения a7. ЖХМС, m/z: 523 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,58 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение D-15: N-циклопропил-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид

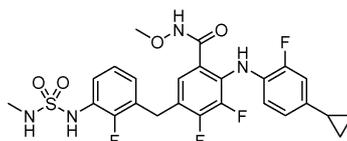
Химическая формула 168



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a9, соединения a7, соединения a8 и соединения A-25. Однако 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения a7, и соответствующий амин использовали вместо 7 М раствора аммиака в MeOH, который использовали в примере получения соединения a8. ЖХМС, m/z: 563 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,68 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение D-16: 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]-N-метоксибензамид

Химическая формула 169



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a9, соединения a7, соединения a8 и соединения A-25. Однако 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения a7, и соответствующий амин использовали вместо 7 М раствора аммиака в MeOH, который использовали в примере получения соединения a8. ЖХМС, m/z: 551 [M-H]⁻ ВЭЖХ, время удерживания: 0,85 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение E-1: 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид

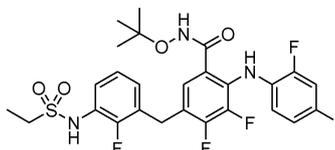
Химическая формула 170



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоат (соединение d1) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксикамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 638 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,68 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-2: 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид

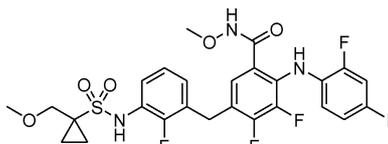
Химическая формула 171



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 680 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,80 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-3: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[[1-(метоксиметил)циклопропил]сульфониламино]фенил]метил]-N-метоксибензамид

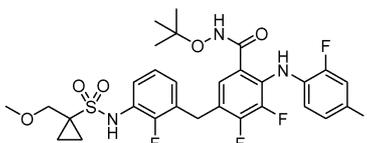
Химическая формула 172



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксикамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 694 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,74 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-4: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[[1-(метоксиметил)циклопропил]сульфониламино]фенил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид

Химическая формула 173



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин.

ЖХМС, m/z: 736 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,87 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-5: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[(1-метилциклопропил)сульфониламино]фенил]метил]-N-метоксибензамид

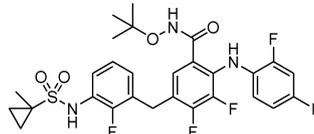
Химическая формула 174



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксикамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 664 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,73 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-6: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[(1-метилциклопропил)сульфониламино]фенил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид

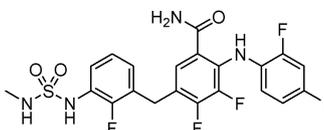
Химическая формула 175



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 706 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,86 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-7: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид

Химическая формула 176

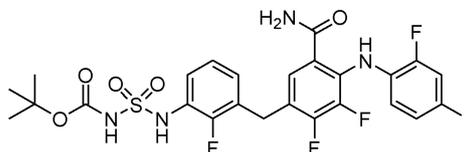


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-

фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 609 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,23 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение e11: трет-бутил-N-[[3-[[5-карбамоил-2,3-дифтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)фенил]метил]-2-фторфенил]сульфамойл]карбамат

Химическая формула 177



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфамойлхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12.

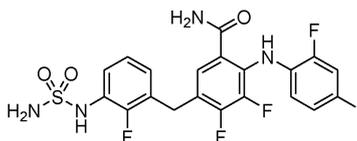
Однако на стадии сульфамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12.

ЖХМС, m/z: 695 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,74 мин (условия проведения анализа: D)

Соединение E-8: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(сульфамойламино)фенил]метил]бензамид

Химическая формула 178



Искомое соединение синтезировали из трет-бутил-N-[[3-[[5-карбамоил-2,3-дифтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)фенил]метил]-2-фторфенил]сульфамойл]карбамата (соединение e11) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения b9. ЖХМС, m/z: 595 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,17 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение E-9: 2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-N-метоксибензамид

Химическая формула 179



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифторбензоата (соединение b14) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфонилаидирования в качестве растворителя использовали пиридин.

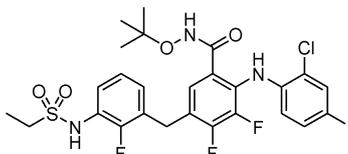
Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12.

ЖХМС, m/z: 654 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,75 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-10: 2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид

Химическая формула 180

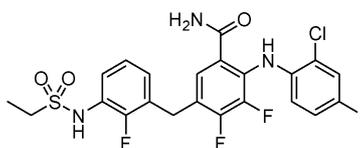


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифторбензоата (соединение b14) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфонилаидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в при-

мере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 696 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,87 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-11: 2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифторбензамид

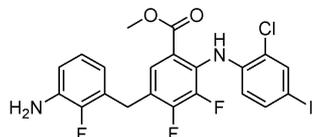
Химическая формула 181



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифторбензоата (соединение b14) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксикамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 624 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,73 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение e17: метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифторбензоат

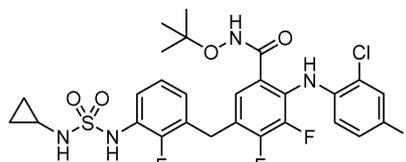
Химическая формула 182



Искомое соединение синтезировали из метил-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифтор-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензоата (соединение b12) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a5, за исключением того, что гидрохлорид (3-амино-2-фторфенил)бороновой кислоты использовали вместо [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой кислоты (соединение a4), и что ДИПЭА использовали вместо карбоната калия. ЖХМС, m/z: 547 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,13 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение E-12: 2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[3-(циклопропилсульфамоилоамино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид

Химическая формула 183

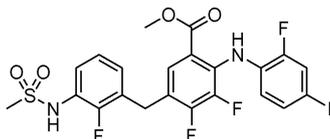


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифторбензоата (соединение e17) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-1, соединения b2 и соединения a12.

ЖХМС, m/z: 723 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,87 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение e20: метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензоат

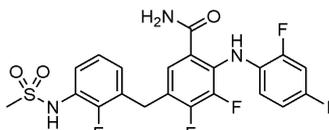
Химическая формула 184



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения A-25, за исключением того, что в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 609 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,01 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение E-13: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензамид

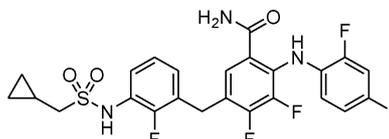
Химическая формула 185



Моногидрат гидроксида лития (7,9 мг, 0,19 ммоль) добавляли к смешанному раствору метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензоата (соединение e20, 23,0 мг, 0,038 ммоль) в ТГФ (0,7 мл) и воде (0,3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем добавляли 1 М раствор хлористоводородной кислоты (0,76 мл) и смесь дополнительно концентрировали при пониженном давлении. Затем к раствору полученной смеси в безводном ДМФ (0,3 мл) добавляли НООВт (9,3 мг, 0,057 ммоль) и ЭДК·НСl (10,9 мг, 0,057 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем при 0°C добавляли 7 М раствор аммиака в MeOH (22 мкл, 0,15 ммоль), затем перемешивание продолжали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 10% водный раствор трифторуксусной кислоты (1 мл), затем смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (19,7 мг, 97%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 594 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,61 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-14: 5-[[3-(циклопропилметилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

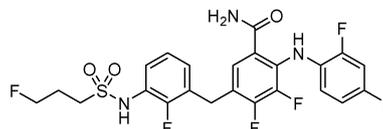
Химическая формула 186



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения E-13. Однако на стадии сульфониламинирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 634 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,72 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-15: 3,4-дифтор-5-[[2-фтор-3-(3-фторпропилсульфониламино)фенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

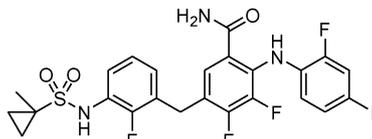
Химическая формула 187



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения E-13. Однако безводный ДХМ использовали вместо безводного ДМА, который использовали в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 640 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,67 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-16: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[(1-метилциклопропил)сульфониламино]фенил]метил]бензамид

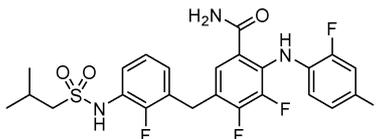
Химическая формула 188



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения E-13. Однако на стадии сульфониламинирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 634 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,72 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-17: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(2-метилпропилсульфониламино)фенил]метил]бензамид

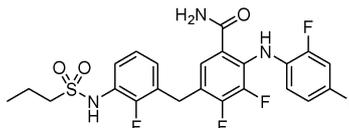
Химическая формула 189



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения Е-13. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 636 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,77 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение Е-18: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(пропилсульфониламино)фенил]метил]бензамид

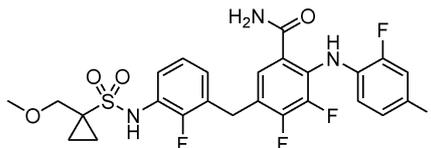
Химическая формула 190



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения Е-13. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 622 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,72 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение Е-19: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[[1-(метоксиметил)циклопропил]сульфониламино]фенил]метил]бензамид

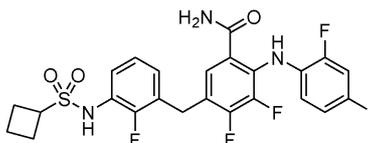
Химическая формула 191



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения Е-13. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 664 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,73 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение Е-20: 5-[[3-(циклобутилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

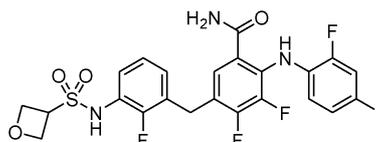
Химическая формула 192



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения Е-13. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 634 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,73 мин (условия проведения анализа: В)

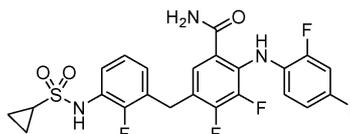
Соединение Е-21: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(оксетан-3-илсульфониламино)фенил]метил]бензамид

[Химическая формула 193]



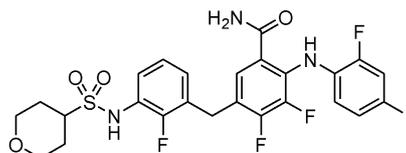
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения Е-13. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 636 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,61 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-22: 5-[[3-(циклопропилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид
Химическая формула 194



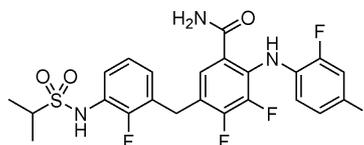
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25 и соединения E-13. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 620 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,68 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-23: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(оксан-4-илсульфониламино)фенил]метил]бензамид
Химическая формула 195



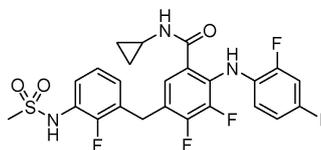
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25 и соединения E-13. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали вместо пиридина и безводного ДМА соответственно, которые использовали в примере получения соединения A-25. ЖХМС, m/z: 664 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,65 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-24: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(пропан-2-илсульфониламино)фенил]метил]бензамид
Химическая формула 196



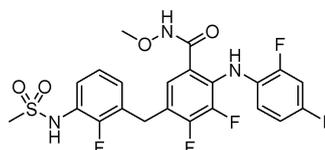
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25 и соединения E-13. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 622 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,71 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение E-25: N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензамид
Химическая формула 197



Искомое соединение синтезировали из метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензоата (соединение e20) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2 и соединения a12. Однако соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксиямингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 634 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,92 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение E-26: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]-N-метоксибензамид
Химическая формула 198

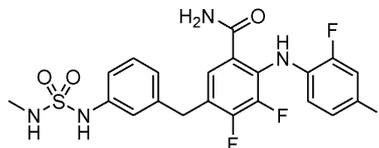


Искомое соединение синтезировали из метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензоата (соединение e20) при таких же условиях, как описанные в

примерах получения соединения b2 и соединения a12. Однако соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 624 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,86 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение F-1: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид

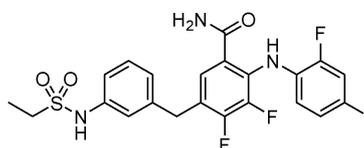
Химическая формула 199



Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензамида (соединение c1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a5 и соединения A-25. Однако 3-аминофенилбороновую кислоту использовали вместо [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой кислоты (соединение a4), которую использовали в примере получения соединения a5. ЖХМС, m/z: 591 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,84 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение F-2: 5-[[3-(этилсульфониламино)фенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

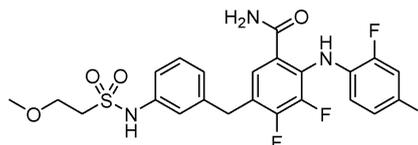
Химическая формула 200



Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензамида (соединение c1) и соответствующего сульфониламинхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a5 и соединения A-25. Однако 3-аминофенилбороновую кислоту использовали вместо [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой кислоты (соединение a4), которую использовали в примере получения соединения a5. На стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 590 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,26 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение F-3: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-(2-метоксиэтилсульфониламино)фенил]метил]бензамид

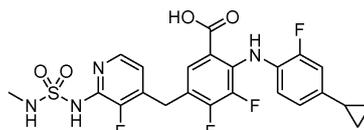
Химическая формула 201



Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензамида (соединение c1) и соответствующего сульфониламинхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a5 и соединения A-25. Однако 3-аминофенилбороновую кислоту использовали вместо [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой кислоты (соединение a4), которую использовали в примере получения соединения a5. На стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 620 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,65 мин (условия проведения анализа: В)

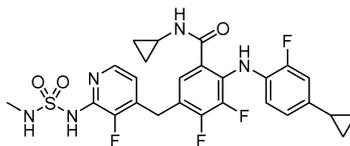
Соединение g2: 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойная кислота

Химическая формула 202



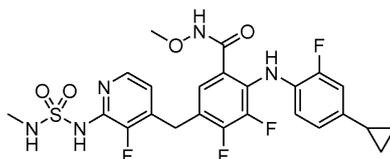
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение a7) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a9 и соединения A-1. ЖХМС, m/z: 525 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,83 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение G-1: N-циклопропил-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид
Химическая формула 203



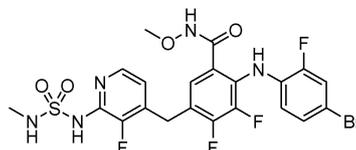
Искомое соединение синтезировали из 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение g2) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a10. ЖХМС, m/z: 564 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,61 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение G-2: 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид
Химическая формула 204



После добавления O-метилгидроксиламингидрохлорида (6,4 мг, 0,076 ммоль), пропилфосфонового ангидрида (циклический тример) (56 мкл, 0,095 ммоль) и триэтиламина (27 мкл, 0,19 ммоль) к раствору 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение g2, 20 мг, 0,038 ммоль), в безводном ДМФ (0,2 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (14 мг, 66%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 554 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,53 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение G-3: 2-(4-бром-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид
Химическая формула 205



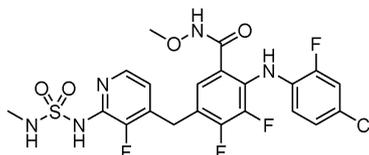
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение a7) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a21, соединения A-1 и соединения G-2.

ЖХМС, m/z: 592 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,52 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение G-4: 2-(4-хлор-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид

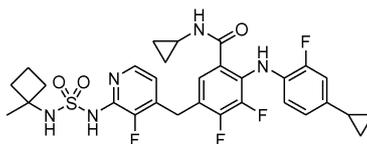
Химическая формула 206



Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение a7) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a21, соединения A-1 и соединения G-2. Однако хлорид меди(I) использовали вместо бромид меди(I), который использовали в примере получения соединения a21. ЖХМС, m/z: 548 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,50 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение G-5: N-циклопропил-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид

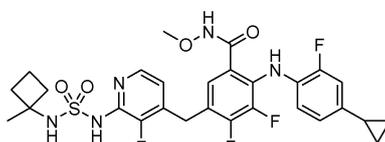
Химическая формула 207



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а9, соединения а7, соединения а12 и соединения А-1. Однако 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения а7, и триэтиламин использовали вместо ДИПЭА, который использовали в примере получения соединения а12. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения а12, и соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 618 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,95 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение G-6: 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид

Химическая формула 208

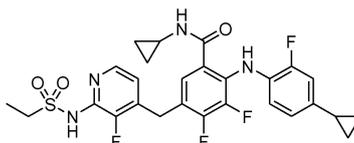


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а9, соединения а7, соединения а12 и соединения А-1. Однако 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения а7, и триэтиламин использовали вместо ДИПЭА, который использовали в примере получения соединения а12. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения а12, и соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 608 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,90 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение G-7: N-циклопропил-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-5-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифторбензамид

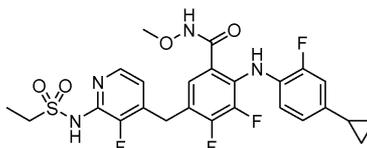
Химическая формула 209



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6) и соответствующего сульфониламинхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения а9, соединения а7 и соединения а12. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали вместо пиридина и безводного ДМА соответственно, которые использовали в примере получения соединения А-25, и 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения а7. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения а12. ЖХМС, m/z: 563 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,88 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение G-8: 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-5-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-N-метоксибензамид

Химическая формула 210



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6) и соответствующего сульфониламинхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения а9, соединения а7 и соеди-

нения a12. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали вместо пиридина и безводного ДМА соответственно, которые использовали в примере получения соединения А-25, и 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения a7. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 553 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,82 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение G-9: 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метансульфонамид)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид

Химическая формула 211



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение a6) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения a9, соединения a7 и соединения a12. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали вместо пиридина и безводного ДМА соответственно, которые использовали в примере получения соединения А-25, и 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения a7. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12.

ЖХМС, m/z: 539 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,79 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение h1: Метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-[3-(2-этилгексаокси)-3-оксопропил]сульфанил-2-фторанилино]-3,4-дифторбензоат

Химическая формула 212



Суспензию метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензоата (соединение a6, 500 мг, 0,941 ммоль), 2-этилгексил-3-меркаптопропионата (226 мг, 1,04 ммоль), Хантphos (109 мг, 0,188 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (86 мг, 0,094 ммоль) и ДИПЭА (0,492 мл, 2,82 ммоль) в 1,4-диоксане (17 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 ч. После добавления к реакционной смеси ацетонитрила смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (584 мг, количественный выход) в виде желтого вязкого масла. ЖХМС, m/z: 622 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,14 мин (условия проведения анализа: G)

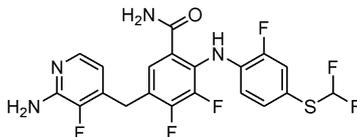
Соединение h2: метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-(диформетилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифторбензоат

Химическая формула 213



Раствор метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-[3-(2-этилгексаокси)-3-оксопропил]сульфанил-2-фторанилино]-3,4-дифторбензоата (соединение h1, 584 мг, 0,939 ммоль) в метаноле (9 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли 25% раствор метоксида натрия в метаноле (1,29 мл, 5,64 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем при 0°C добавляли диэтил(бромдиформетил)фосфонат (1,00 г, 3,76 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли 25% раствор метоксида натрия в метаноле (1,29 мл, 5,64 ммоль) и диэтил(бромдиформетил)фосфонат (1,51 г, 5,64 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли муравьиную кислоту (0,213 мл, 5,64 ммоль) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (195 мг, 43%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 488 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,81 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение h3: 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-(дифторметилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифторбензамид
Химическая формула 214



Смесь метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-(дифторметилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифторбензоата (соединение h2, 60,0 мг, 0,123 ммоль) и 7 М раствора аммиака в MeOH (1,80 мл, 12,6 ммоль) в герметизированной пробирке перемешивали при 85°C в микроволновом реакторе в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,05% водный раствор трифторуксусной кислоты/0,05% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (53,2 г, 91%) в виде желтого масла.

ЖХМС, m/z: 473 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,63 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение Н-1: 2-[4-(дифторметилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

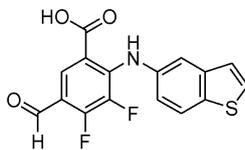
Химическая формула 215



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-(дифторметилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифторбензамида (соединение h3) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 566 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,49 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение h4: 2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифтор-5-формилбензойная кислота

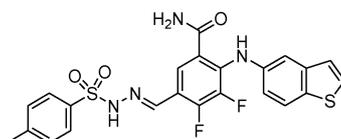
Химическая формула 216



Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (2,53 г, 17,9 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) охлаждали до -78°C, в атмосфере азота добавляли 1,6 М раствор н-бутиллития в гексане (11,2 мл, 17,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь при -78°C добавляли к раствору 2,3,4-трифторбензойной кислоты (1,50 г, 8,52 ммоль) в ТГФ (9,0 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин, и затем добавляли безводный ДМФ (0,759 мл, 9,80 ммоль) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 2 ч. В отдельной колбе раствор бензо[b]тиофен-5-амина (1,65 г, 11,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) охлаждали до -78°C и затем добавляли 1,3 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (15,1 мл, 19,6 ммоль) и полученную выше смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После добавления к реакционной смеси 2 М раствора хлористоводородной кислоты и перемешивания в течение 24 ч добавляли воду и 2 М раствор хлористоводородной кислоты и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (609 мг, 21%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 334 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,80 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение h5: 2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифтор-5-(Е)-[(4-метилфенил)сульфонил-гидразинилиден]метил]бензамид

Химическая формула 217



После добавления НООВt (595 мг, 3,65 ммоль) и ЭДК·HCl (699 мг, 3,65 ммоль) к суспензии 2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифтор-5-формилбензойной кислоты (соединение h4, 608 мг, 1,82 ммоль) в безводном ДМФ (9,1 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем при 0°C

добавляли 7 М раствор аммиака в MeOH (0,912 мл, 6,38 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 мин, затем при 0°C добавляли 4-метилбензолсульфонилгидразид (340 мг, 1,82 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем к фильтрату добавляли ацетонитрил (14 мл) и 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (100 мл). Твердое вещество отфильтровывали и затем промывали водой и получали искомое соединение (412 мг, 45%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХМС, m/z: 501 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,83 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение h7: 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифторбензамид

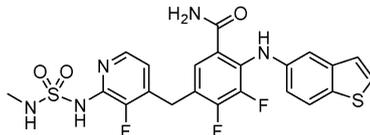
Химическая формула 218



Искомое соединение синтезировали из 2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифтор-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензамида (соединение h5) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a5 и соединения a6. ЖХМС, m/z: 429 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,57 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение Н-2: 2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамойламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

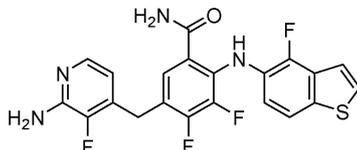
Химическая формула 219



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифторбензамида (соединение h7) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 522 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,06 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение h8: 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-[(4-фтор-1-бензотиофен-5-ил)амино]бензамид

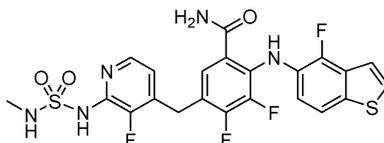
Химическая формула 220



Раствор 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифторбензамида (соединение h7, 22 мг, 0,051 ммоль) в безводном ацетонитриле (0,3 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли N-фтор-N'-(хлорметил)триэтилендиаминбис(тетрафторборат) (9,5 мг, 0,027 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Затем добавляли N-фтор-N'-(хлорметил)триэтилендиаминбис(тетрафторборат) (8,0 мг, 0,023 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,05% водный раствор трифторуксусной кислоты/0,05% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (8,0 мг, 35%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 447 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,61 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение Н-3: 3,4-дифтор-2-[(4-фтор-1-бензотиофен-5-ил)амино]-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамойламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

Химическая формула 221

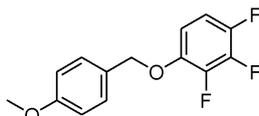


Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-[(4-фтор-1-бензотиофен-5-ил)амино]бензамида (соединение h8) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1.

ЖХМС, m/z: 540 [M+H]⁺

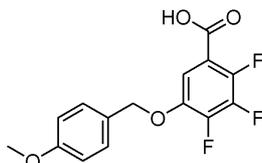
ВЭЖХ, время удерживания: 1,10 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение h9: 1,2,3-трифтор-4-[(4-метоксифенил)метокси]бензол
Химическая формула 222



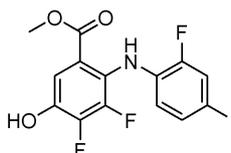
Карбонат калия (9,90 г, 71,6 ммоль) и 4-метоксибензилхлорид (5,55 мл, 40,9 ммоль) добавляли к раствору 2,3,4-трифторфенола (5,05 г, 34,1 ммоль) в безводном ацетоне (101 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 8 ч. К реакционной смеси добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ДМСО (15 мл) и воду (100 мл) и полученное твердое вещество промывали и получали искомое соединение (8,72 г, 95%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 267 [M-H]⁻ ВЭЖХ, время удерживания: 0,92 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение h10: 2,3,4-трифтор-5-[(4-метоксифенил)метокси]бензойная кислота
Химическая формула 223



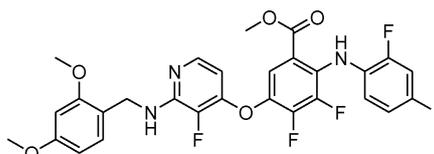
Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (4,15 мл, 24,6 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) охлаждали до -78°C и затем в атмосфере азота добавляли 1,6 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в гексане (15,4 мл, 24,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь при -78°C добавляли к раствору 1,2,3-трифтор-4-[(4-метоксифенил)метокси]бензол (соединение h9, 3,00 г, 11,2 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) и затем смесь перемешивали в течение 3 ч и дополнительно перемешивали в течение еще 30 мин, пропуская через нее газообразный диоксид углерода. Затем к реакционной смеси добавляли 1 М раствор хлористоводородной кислоты (60 мл), затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (1,32 г, 34%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 311 [M-H]⁻ ВЭЖХ, время удерживания: 0,80 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение h13: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метилгидроксibenзоат
Химическая формула 224



Искомое соединение синтезировали из 2,3,4-трифтор-5-[(4-метоксифенил)метокси]бензойной кислоты (соединение h10) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с5, соединения a1 и соединения ab. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения с5 и безводный ТГФ использовали вместо толуола, который использовали в примере получения соединения a1. ЖХМС, m/z: 424 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,91 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение h14: метил-5-[2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]окси-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоат
Химическая формула 225



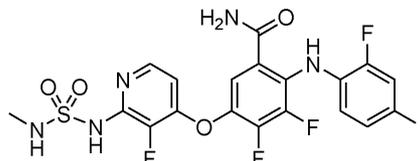
После добавления [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой кислоты (соединение a4, 814 мг, 2,66 ммоль), молекулярных сит 4Å (375 мг), тетра-кис(ацетонитрил)медь(I)гексафторфосфата (495 мг, 1,33 ммоль) и пиридина (0,287 мл, 3,55 ммоль) к раствору 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метилгидроксibenзоата (соединение h13, 375 мг, 0,886 ммоль) в ДХМ (15 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Затем добавляли [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновую кислоту (соединение a4, 231 мг,

0,753 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч. Затем к реакционной смеси добавляли N-ацетилцистеин (434 мг, 2,66 ммоль), затем перемешивание продолжали в течение 3 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью ДХМ (10 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получили искомое соединение (168 мг, 28%) в виде вспененного вещества.

ЖХМС, m/z: 684 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,07 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение Н-4: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]оксibenзамид

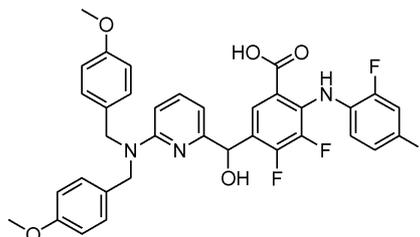
Химическая формула 226



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]окси-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение h14) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а6, соединения Е-13 и соединения А-1. ЖХМС, m/z: 612 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,55 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение h17: 5-[[6-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]пиридин-2-ил]-гидроксиметил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойная кислота

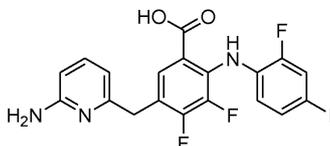
Химическая формула 227



Раствор 6-бром-N,N-бис(4-метоксibenзил)пиридин-2-амина (1,22 г, 2,95 ммоль) в безводном ТГФ (12 мл) охлаждали до -40°C и затем в атмосфере азота добавляли 1,6 М раствор бис(триметилсиллил)амида лития в ТГФ (1,85 мл, 2,95 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь при -78°C добавляли к раствору 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфенил)амино)-5-формилбензойной кислоты (414 мг, 0,984 ммоль) в безводном ТГФ (2,4 мл) и перемешивание продолжали в течение 20 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 1 М раствор хлористоводородной кислоты (2 мл), затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (10 мМ водный раствор ацетата аммония/метанол) и получали искомое соединение (192 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 756 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,06 мин (условия проведения анализа: Е)

Соединение h18: 5-[[6-(6-аминопиридин-2-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойная кислота

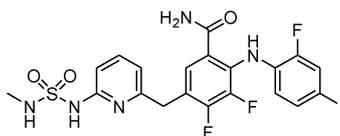
Химическая формула 228



Триэтилсилан (0,129 мл, 0,810 ммоль), трифторуксусную кислоту (0,520 мл, 6,75 ммоль) и трифторметансульфоновую кислоту (14 мкл, 0,162 ммоль) добавляли к раствору 5-[[6-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]пиридин-2-ил]-гидроксиметил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение h17, 130 мг, 0,162 ммоль) в ДХМ (0,8 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли триэтилсилан (0,129 мл, 0,810 ммоль) и трифторметансульфоновую кислоту (14 мкл, 0,162 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получили искомое соединение (72,7 мг, 90%) в виде розового твердого вещества. ЖХМС, m/z: 500 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,61 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение Н-5: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[6-(метилсульфамоиламино)пиридин-2-ил]метил]бензамид

Химическая формула 229



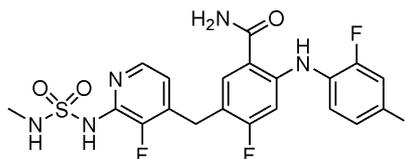
Искомое соединение синтезировали из 5-[(6-аминопиридин-2-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение h18) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а8 и соединения А-1.

ЖХМС, m/z: 592 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,19 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение I-1: 4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

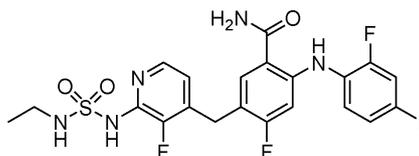
Химическая формула 230



Искомое соединение синтезировали из 2,4-дифтор-5-винилбензойной кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с5, соединения с6, соединения с1, соединения а5, соединения а6 и соединения А-1. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения с5. ЖХМС, m/z: 592 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,17 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение I-2: 5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

Химическая формула 231



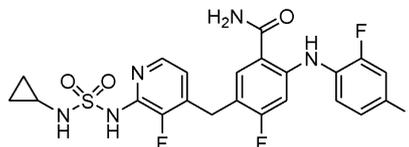
Искомое соединение синтезировали из 2,4-дифтор-5-винилбензойной кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с5, соединения с6, соединения с1, соединения а5, соединения а6 и соединения А-1. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения с5, и соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1.

ЖХМС, m/z: 606 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,62 мин (условия проведения анализа: В)

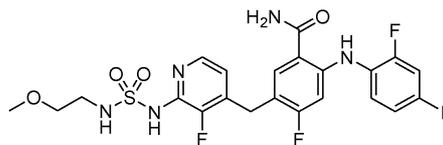
Соединение I-3: 5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

Химическая формула 232



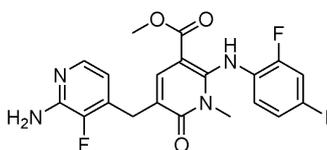
Искомое соединение синтезировали из 2,4-дифтор-5-винилбензойной кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с5, соединения с6, соединения с1, соединения а5, соединения а6 и соединения А-1. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения с5, и соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 618 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,64 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение I-4: 4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид
Химическая формула 233



Искомое соединение синтезировали из 2,4-дифтор-5-винилбензойной кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с5, соединения с6, соединения с1, соединения а5, соединения а6 и соединения А-1. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения с5, и соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 636 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,19 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение j1: метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилат
Химическая формула 234



Тионилхлорид (10,6 мл, 145 ммоль) в течение 10 мин добавляли к суспензии (2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метанола (10,3 г, 72,7 ммоль) в ДХМ (91 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 65 мин. Реакционную смесь фильтровали, затем полученное твердое вещество растворяли в этилацетате промывали водным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, 2-амино-4-(хлорметил)-3-фторпиридин (10,3 г).

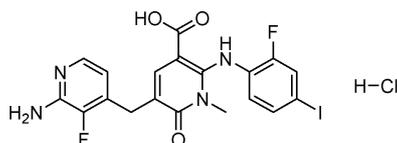
Неочищенный продукт, 2-амино-4-(хлорметил)-3-фторпиридин (3,47 г), и трикалийфосфат (5,00 г, 23,6 ммоль) добавляли к раствору метил-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (7,90 г, 19,7 ммоль) и тетрабутиламмониййодида (0,726 г, 1,97 ммоль) в 1,3-диметил-2-имидазолидинон (39 мл) и смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли воду и полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали жидкой смесью ацетонитрил/вода и получали искомое соединение (10,3 г, 60%).

ЖХМС, m/z: 527 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,63 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение j2: гидрохлорид 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты

Химическая формула 235



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение j1) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а7. ЖХМС, m/z: 513 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,76 мин (условия проведения анализа: Е)

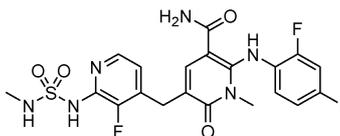
Соединение j3: 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

Химическая формула 236



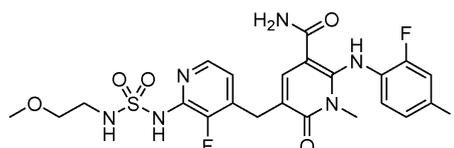
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а8. ЖХМС, m/z: 512 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,84 мин (условия проведения анализа: Е)

Соединение J-1: 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 237



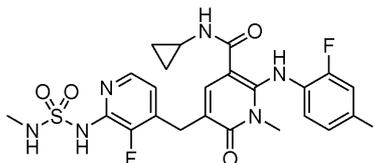
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J3) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 605 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,95 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение J-2: 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 238



Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а8 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 649 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,97 мин (условия проведения анализа: А)

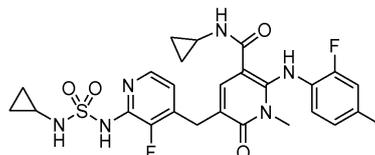
Соединение J-5: N-циклопропил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 239



Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение J2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а8 и соединения А-1.

ЖХМС, m/z: 645 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,40 мин (условия проведения анализа: В)

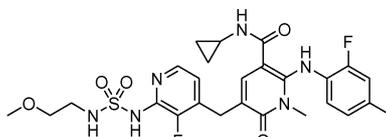
Соединение J-6: N-циклопропил-5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 240



Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение J2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а8 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 671 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,47 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение J-7: N-циклопропил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 241

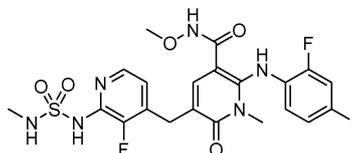


Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение J2) и соответствующего

амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а8 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z : 689 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,43 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение J-8: 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

Химическая формула 242



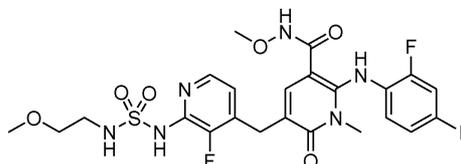
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение J2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1.

ЖХМС, m/z : 635 $[M+H]^+$

ВЭЖХ, время удерживания: 1,29 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение J-9: 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

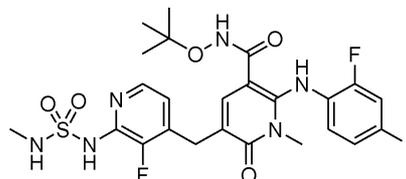
Химическая формула 243



Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение J2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z : 679 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,31 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение J-10: 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]-6-оксопиридин-3-карбоксамид

Химическая формула 244



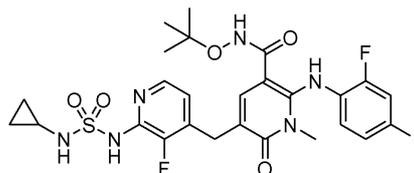
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1.

ЖХМС, m/z : 677 $[M+H]^+$

ВЭЖХ, время удерживания: 1,46 мин (условия проведения анализа: В)

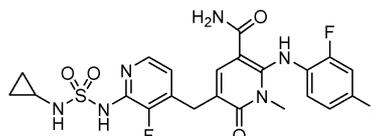
Соединение J-11: 5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]-6-оксопиридин-3-карбоксамид

Химическая формула 245



Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z : 703 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,52 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение J-13: 5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 246



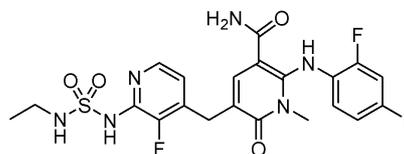
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1.

ЖХМС, m/z: 631 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,37 мин (условия проведения анализа: B)

Соединение J-14: 5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

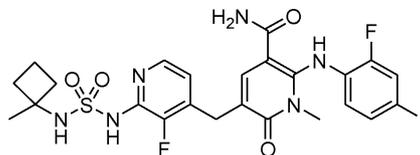
Химическая формула 247



Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1. ЖХМС, m/z: 619 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,35 мин (условия проведения анализа: B)

Соединение J-15: 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоил-амино]пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

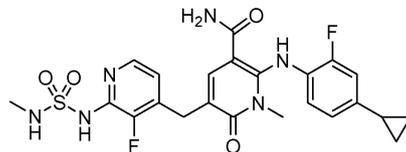
Химическая формула 248



Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1. ЖХМС, m/z: 659 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,77 мин (условия проведения анализа: C)

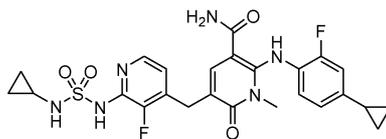
Соединение J-3: 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

Химическая формула 249



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J3) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a9 и соединения A-1. ЖХМС, m/z: 519 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,31 мин (условия проведения анализа: B)

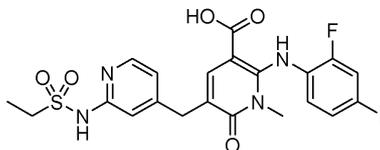
Соединение J-4: 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 250



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J3) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a9 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1. ЖХМС, m/z: 545 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,37 мин (условия проведения анализа: B)

Соединение j12: 5-[[2-(этилсульфониламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновая кислота

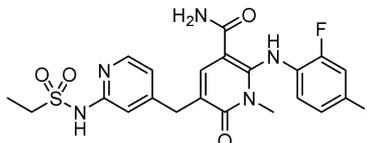
Химическая формула 251



Искомое соединение синтезировали из 2-амино-4-(гидроксиэтил)пиридина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения j1, соединения A-25 и соединения a7. Однако соответствующий сульфонилхлорид использовали вместо метилсульфамоилхлорида, который использовали в примере получения соединения A-25. На стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 587 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,64 мин (условия проведения анализа: C)

Соединение J-12: 5-[[2-(этилсульфониламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

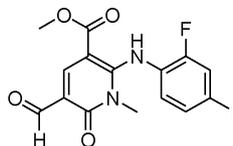
Химическая формула 252



Раствор 5-[[2-(этилсульфониламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j12, 10 мг, 0,017 ммоль) и хлорида аммония (2,74 мг, 0,051 ммоль) в ДМФ (85 мкл) охлаждали до 0°C и затем добавляли ГАТУ (13,0 мг, 0,034 ммоль) и ДИ-ПЭА (17,9 мкл, 0,102 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (7,2 мг, 29%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 586 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,24 мин (условия проведения анализа: B)

Соединение k1: метил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-формил-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилат

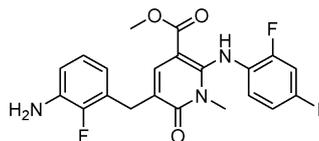
Химическая формула 253



После добавления (хлорметилен)диметилминийхлорида (168 мг, 1,31 ммоль) к раствору метил-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (132 мг, 0,328 ммоль) в ацетонитриле (2,7 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли воду, перемешивание продолжали в течение 30 мин и затем твердое вещество отфильтровывали и получали искомое соединение (108 мг, 76%).

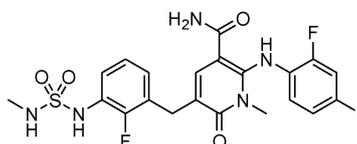
ЖХМС, m/z: 431 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,80 мин (условия проведения анализа: C)

Соединение k4: метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилат
Химическая формула 254



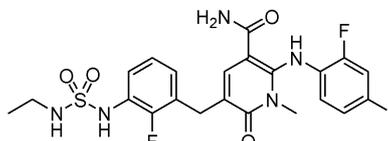
Искомое соединение синтезировали из метил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-формил-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a2, соединения a5 и соединения a6. Однако 2-нитробензол-1-сульфоногидразид использовали вместо 4-метилбензолсульфонилгидразида, который использовали в примере получения соединения a2. Кроме того, [2-фтор-3-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбониламино]фенил]бороновую кислоту и ДИПЭА использовали вместо [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой кислоты (соединение a4) и карбоната калия соответственно, которые использовали в примере получения соединения a5. ЖХМС, m/z: 526 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,90 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение К-1: 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 255



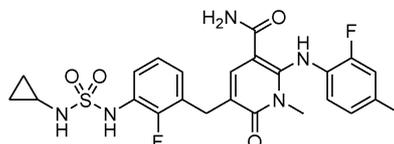
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a8 и соединения А-1. ЖХМС, m/z: 604 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,37 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение К-2: 5-[[3-(этилсульфамоиламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 256



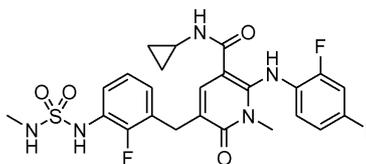
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a8 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 618 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,41 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение К-3: 5-[[3-(циклопропилсульфамоиламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 257



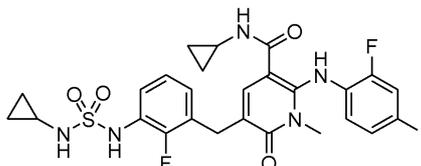
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a8 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 630 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,43 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение К-4: N-циклопропил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоил-амино)фенил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 258



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a10 и соединения A-1. ЖХМС, m/z: 644 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,48 мин (условия проведения анализа: В)

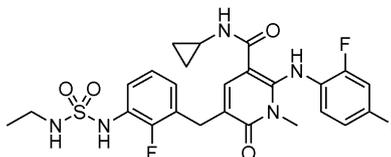
Соединение К-5: N-циклопропил-5-[[3-(циклопропилсульфамоиламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 259



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a10 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1. ЖХМС, m/z: 670 [M+H]⁺

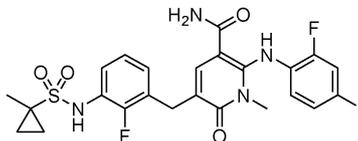
ВЭЖХ, время удерживания: 1,53 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение К-13: N-циклопропил-5-[[3-(этилсульфамоиламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 260



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a10 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1. ЖХМС, m/z: 658 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,52 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение К-6: 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[(1-метилциклопропил)сульфонил-амино]фенил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 261

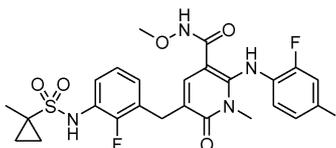


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25, соединения b2 и соединения a8. Однако на стадии сульфонилирования в качестве растворителя использовали пиридин.

ЖХМС, m/z: 629 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,48 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение К-7: 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[(1-метилциклопропил)сульфонил-амино]фенил]метил]-N-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 262



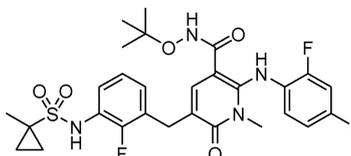
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 659 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,47 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение К-11: N-циклопропил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[(1-метилциклопропил)сульфониламино]фенил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 263



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a8. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Соответствующий амин использовали вместо 7 М раствора аммиака в MeOH, который использовали в примере получения соединения a8. ЖХМС, m/z: 669 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,59 мин (условия проведения анализа: В)

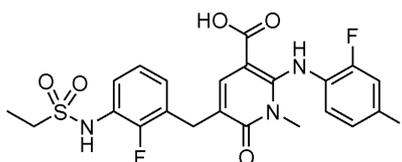
Соединение К-12: 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[(1-метилциклопропил)сульфонил-амино]фенил]метил]-1-метил-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 264



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 701 [M+H]⁺

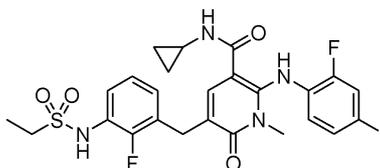
ВЭЖХ, время удерживания: 1,62 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение k11: 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновая кислота
Химическая формула 265



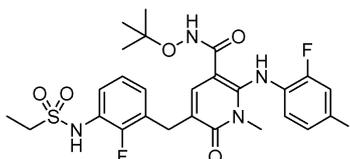
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения b2. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 604 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,77 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение К-8: N-циклопропил-5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 266



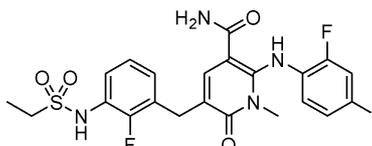
Искомое соединение синтезировали из 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение k11) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a10. ЖХМС, m/z: 643 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,53 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение К-9: 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 267



Искомое соединение синтезировали из 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение k11) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 675 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,57 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение К-10: 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 268



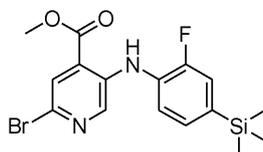
После добавления НООВt (8,92 мг, 0,055 ммоль) и ЭДК-НСl (10,5 мг, 0,055 ммоль) к раствору 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение k11, 22,0 мг, 0,036 ммоль) в безводном ДМФ (0,264 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем при 0°С добавляли 7 М раствор аммиака в MeOH (20,8 мкл, 0,146 ммоль), затем перемешивание продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (15,8 мг, 72%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС, m/z: 603 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,42 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение 12: метил-2-бром-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилат

Химическая формула 269



Искомое соединение синтезировали из 2-бром-5-фторпиридин-4-карбоновой кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения c5 и соединения a1. Однако 2-фтор-4-триметилсилиланилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения c5. ЖХМС, m/z: 397 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,17 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение 13а: метил-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-2-формилпиридин-4-карбоксилат

Химическая формула 270



Соединение 13b: 5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-4-метоксикарбонилпиридин-2-карбоновая кислота

Химическая формула 271



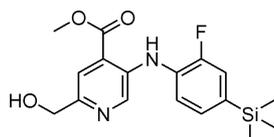
После добавления раствора триэтилсилана (2,01 мл, 12,6 ммоль) в безводном ДМФ (63 мл) к суспензии метил-2-бром-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилата (соединение 12, 2,5 г, 6,29 ммоль), 1,1,3-триоксо-1,2-бензотиазол-2-карбальдегида (2,66 г, 612,6 ммоль), Хантphos (728 мг, 1,26 ммоль), ацетата палладия (141 мг, 0,629 ммоль) и карбоната натрия (1,67 г, 15,7 ммоль) в безводном ДМФ (63 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем при 75°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали соединение 13a (0,4 г, 18%) и соединение 13b (1,4 г, 61%), каждое из них в виде желтого твердого вещества.

Соединение 13a ЖХМС, m/z : 347 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,06 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение 13b ЖХМС, m/z : 363 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 0,92 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение 14: метил-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-2-(гидроксиметил)пиридин-4-карбоксилат

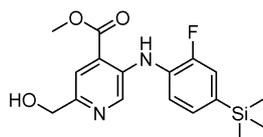
Химическая формула 272



После добавления 1 М раствора комплекса боран-тетрагидрофуран в ТГФ (4,33 мл, 4,33 ммоль) к раствору метил-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-2-формилпиридин-4-карбоксилата (соединение 13a, 500 мг, 1,44 ммоль) в безводном ТГФ (14 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (0,496 мл, 8,66 ммоль), затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (360 мг, 72%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z : 349 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 0,91 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение 14: метил-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-2-(гидроксиметил)пиридин-4-карбоксилат

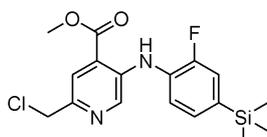
Химическая формула 273



После добавления комплекса боран-диметилсульфид (0,747 мл, 7,86 ммоль) к раствору 5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-4-метоксикарбонилпиридин-2-карбоновой кислоты (соединение 13b, 570 мг, 1,57 ммоль) в безводном ТГФ (16 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (1,58 мл, 27,6 ммоль), затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (350 мг, 64%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z : 349 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 0,91 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение 15: метил-2-(хлорметил)-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилат

Химическая формула 274

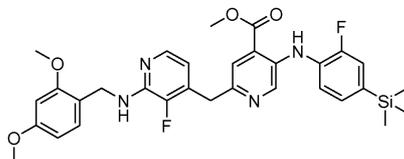


После добавления тионилхлорида (0,168 мл, 2,30 ммоль) к раствору метил-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-2-(гидроксиметил)пиридин-4-карбоксилата (соединение 14, 400 мг, 1,15 ммоль) в ДХМ (12 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде неочищенного продукта (400 мг). ЖХМС, m/z : 367 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,11 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение 16: метил-2-[[2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]метил]-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилат

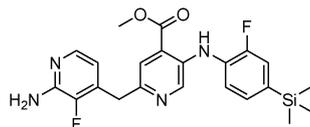
Химическая формула 275



Суспензию метил-2-(хлорметил)-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилата (соединение 15, 584 мг, 1,59 ммоль), [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой кислоты (соединение а4, 731 мг, 2,39 ммоль), тетраактирифенилфосфинпалладия (184 мг, 0,159 ммоль) и карбоната калия (660 мг, 4,78 ммоль) в 1,4-диоксане (17 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/этилацетат) и получали искомое соединение (583 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z : 593 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,13 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение 17: метил-2-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилат

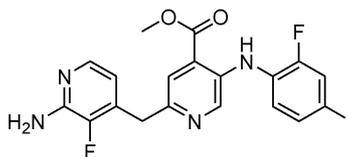
Химическая формула 276



Искомое соединение синтезировали из метил-2-[[2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]метил]-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилата (соединение 16) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения аб. ЖХМС, m/z : 443 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 0,83 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение 18: метил-2-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-4-карбоксилат

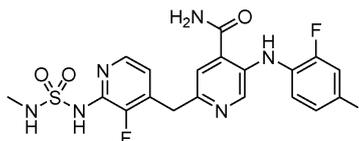
Химическая формула 277



Раствор метил-2-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилата (соединение 17, 300 мг, 0,678 ммоль) в безводном ДХМ (14 мл) охлаждали до 0°C, добавляли монохлорид йода (220 мг, 1,36 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой и получали искомое соединение (320 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z : 497 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 0,69 мин (условия проведения анализа: G)

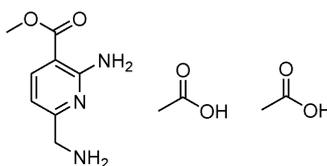
Соединение L-1: 5-(2-фтор-4-йоданилино)-2-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]пиридин-4-карбоксамид

Химическая формула 278



Искомое соединение синтезировали из метил-2-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-4-карбоксилата (соединение 18) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а7, соединения К-10 и соединения А-1. ЖХМС, m/z : 575 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,36 мин (условия проведения анализа: B)

Соединение m1: метил-2-амино-6-(аминометил)пиридин-3-карбоксилатдиацетат
Химическая формула 279



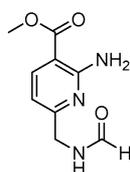
После добавления порошкообразного катализатора - палладия на активированном угле (10% палладия) (933 мг, 0,877 ммоль) к смешанному раствору метил-2-амино-6-цианопиридин-3-карбоксилата (9,14 г, 51,6 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) и метаноле (100 мл) смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде неочищенного продукта (15,3 г).

ЖХМС, m/z: 182 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,26 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m2: метил-2-амино-6-(формамидметил)пиридин-3-карбоксилат

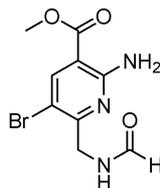
Химическая формула 280



Уксусный ангидрид (115 мл, 1,22 моля) в течение 30 мин добавляли к раствору метил-2-амино-6-(аминометил)пиридин-3-карбоксилатдиацетата (соединение m1, 14,7 г, 48,8 ммоль) в муравьиной кислоте (230 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом магния и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на аминосилкагеле (гексан/ДХМ) и получали искомое соединение (8,16 г, 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 210 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,29 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m3: метил-2-амино-5-бром-6-(формамидметил)пиридин-3-карбоксилат

Химическая формула 281



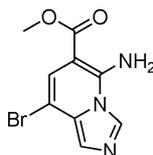
После проводимого несколькими порциями добавления N-бромсукцинимид (7,87 г, 44,2 ммоль) к раствору метил-2-амино-6-(формамидметил)пиридин-3-карбоксилата (соединение m2, 9,25 г, 44,2 ммоль) в безводном ацетонитриле (400 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли воду. Полученное твердое вещество промывали водой и получали искомое соединение (12,0 г, 94%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС, m/z: 288 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,52 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m4: метил-5-амино-8-бромимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксилат

Химическая формула 282

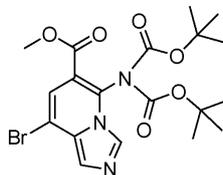


После добавления фосфорилхлорида (17,5 мл, 187 ммоль) к суспензии метил-2-амино-5-бром-6-(формамидметил)пиридин-3-карбоксилата (соединение m3, 12,0 г, 41,7 ммоль) в безводном толуоле (200 мл) смесь перемешивали при 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и воду. Полученное твердое вещество промывали водой и растворяли в ДХМ и затем сушили над безвод-

ным сульфатом магния. Осушающий реагент отфильтровывали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (10,5 г, 93%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 270 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,65 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m5: метил-5-[бис[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]-8-бромимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат

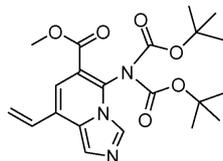
Химическая формула 283



После добавления 4-диметиламинопиридина (143 мг, 1,17 ммоль) к раствору метил-5-амино-8-бромимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (соединение m4, 1,58 г, 5,85 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (3,19 г, 14,6 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (2,5 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 470 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,95 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m6: метил-5-[бис[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]-8-этилимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат

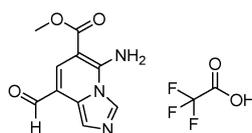
Химическая формула 284



Смешанную суспензию метил-5-[бис[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]-8-бромимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (соединение m5, 2,5 г, 5,32 ммоль), винилтрифторбората калия (1,07 г, 7,97 ммоль), тетракистрифенилфосфинпалладия (614 мг, 0,532 ммоль) и карбоната цезия (5,20 г, 16,0 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом магния. Осушающий реагент отфильтровывали, затем смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (1,68 г, 76%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 418 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,89 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m8: метил-5-амино-8-формилимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилаттрифторацетат

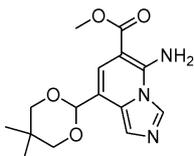
Химическая формула 285



Искомое соединение синтезировали из метил-5-[бис[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]-8-этилимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (соединение m6) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с6 и соединения аб. ЖХМС, m/z: 220 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,48 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m9: метил-5-амино-8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат

Химическая формула 286

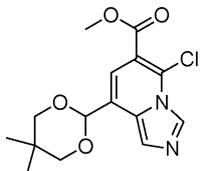


Суспензию метил-5-амино-8-формилимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилаттрифторацетата (соединение m8, 475 мг, 1,43 ммоль), моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (54,2 мг, 0,285 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-пропандиола (742 мг, 7,13 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли ДИПЭА (1 мл), затем ее концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой и получали искомое соединение (340 мг, 78%) в виде красного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 306 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,66 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m10: метил-5-хлор-8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат

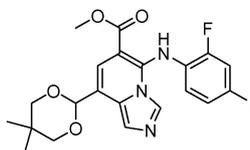
Химическая формула 287



Суспензию метил-5-амино-8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (соединение m9, 340 мг, 1,11 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли хлорид меди(I) (165 мг, 1,67 ммоль) и хлорид меди(II) (225 мг, 1,67 ммоль). Затем добавляли трет-бутилнитрит (172 мг, 1,67 ммоль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой и получали искомое соединение (237 мг, 66%) в виде красного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 325 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,77 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m11: метил 8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат

Химическая формула 288



Суспензию метил-5-хлор-8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (соединение m10, 237 мг, 0,730 ммоль), карбоната цезия (713 мг, 2,19 ммоль) и 2-фтор-4-йоданилина (346 мг, 1,46 ммоль) в ДМА (4 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором, сушили над безводным сульфатом магния и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой и получали искомое соединение (210 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС, m/z: 526 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,02 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m12: метил-5-(2-фтор-4-йоданилино)-8-формилимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат

Химическая формула 289



Смешанную суспензию метил-8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (соединение m11, 210 мг, 0,400 ммоль) в воде (2 мл) и ТФК (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (168 мг, 96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 440 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,84 мин (условия проведения анализа: G)

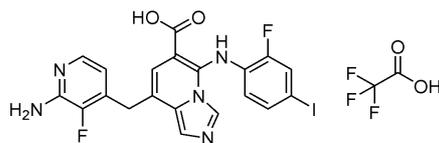
Соединение m15: метил-8-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилаттрифторацетат

Химическая формула 290



Искомое соединение синтезировали из метил-5-(2-фтор-4-йоданилино)-8-формилимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (соединение m12) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a2, соединения a5 и соединения a6. Однако MeOH использовали вместо EtOH, который использовали в примере получения соединения a2. ЖХМС, m/z: 536 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,54 мин (условия проведения анализа: F)

Соединение m16: трифторацетат 8-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоновой кислоты
Химическая формула 291



Смешанную суспензию метил-8-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилаттрифторацетата (соединение m15, 60 мг, 0,092 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (78 мг, 1,85 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли путем добавления муравьиной кислоты и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор ТФК/0,1% раствор ТФК в ацетонитриле) и получали искомое соединение (42 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 522 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,45 мин (условия проведения анализа: F)

Соединение m17: 8-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксамидтрифторацетат
Химическая формула 292



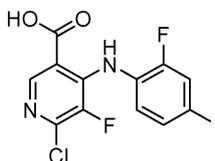
Раствор трифторацетата 8-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (соединение m16, 42 мг, 0,066 ммоль) в ДМФ (1,6 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли ГАТУ (390 мг, 1,03 ммоль), хлорид аммония (67,2 мг, 1,26 ммоль) и ДИ-ПЭА (0,253 мл, 1,45 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор ТФК/0,1% раствор ТФК в ацетонитриле) и получали искомое соединение (25 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 521 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,41 мин (условия проведения анализа: F)

Соединение M-1: 5-(2-фтор-4-йоданилино)-8-[[3-фтор-2-(метилсульфамойламино)пиридин-4-ил]метил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксамид
Химическая формула 293



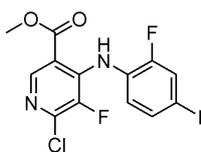
Искомое соединение синтезировали из 8-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксамидтрифторацетата (соединение m17) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 614 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,18 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение n1: 6-хлор-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-3-карбоновая кислота
Химическая формула 294



Раствор 2-фтор-4-йоданилина (2,26 г, 9,52 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) охлаждали до -78°C и затем добавляли 2 М раствор ДАЛ в смеси ТГФ/гептан/этилбензол (7,14 мл, 14,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор 4,6-дихлор-5-фторпиридин-3-карбоновой кислоты (1,00 г, 4,76 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли воду и 6 М раствор хлористоводородной кислоты для доведения значения pH до равного от 1 до 2 и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Проводили перекристаллизацию (ДХМ) полученного остатка и получали искомое соединение (850 мг, 44%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 411 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,85 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение п2: метил-6-хлор-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-3-карбоксилат
Химическая формула 295



Искомое соединение синтезировали из 6-хлор-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-3-карбоновой кислоты (соединение п1) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а1. ЖХМС, m/z: 425 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,04 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение п3: метил-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидроксипиридин-3-карбоксилат
Химическая формула 296



Карбонат калия (570 мг, 4,12 ммоль) и N-гидроксиацетамид (186 мг, 2,47 ммоль) добавляли к раствору метил-6-хлор-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-3-карбоксилата (соединение п2, 350 мг, 0,824 ммоль) в ДМСО (2,75 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду и полученное твердое вещество промывали водой и с помощью ДХМ и получали искомое соединение (281 мг, 84%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 407 [M+H]⁺
ВЭЖХ, время удерживания: 0,72 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение п4: N-[4-(бромметил)-3-фторпиридин-2-ил]-1,1-дифенилметанимин
Химическая формула 297

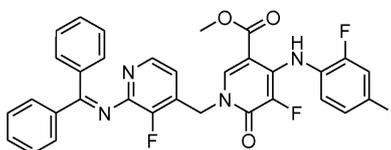


ДИПЭА (3,93 мл, 22,5 ммоль) и ангидрид метансульфоновой кислоты (2,07 г, 11,3 ммоль) добавляли к раствору [2-(бензгидрилиденамино)-3-фторпиридин-4-ил]метанол (2,30 г, 7,51 ммоль) в безводном ДХМ (37,5 мл) и смесь при комнатной температуре перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли раствор бромида лития (3,26 г, 37,5 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой и получали искомое соединение (990 мг, 34%) в виде желтого полужидкого вещества.

ЖХМС, m/z: 369 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,94 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение п5: метил-1-[[2-(бензгидрилиденамино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-оксопиридин-3-карбоксилат
Химическая формула 298



Гидрид лития (1,85 мг, 0,222 ммоль) добавляли к раствору метил-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидроксипиридин-3-карбоксилата (соединение п3, 30 мг, 0,074 ммоль) в безводном ДМФ (0,739 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли раствор N-[4-(бромметил)-3-фторпиридин-2-ил]-1,1-дифенилметанимина (соединение п4, 82 мг, 0,222 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем дополнительно добавляли раствор гидроксида лития (1 мг, 0,126 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл) и соединение п4 (25 мг, 0,068 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли уксусную кислоту (21,1 мкл) и воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и получали искомое соединение (19 мг, 37%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 695 [M+H]⁺ ВЭЖХ,

время удерживания: 1,05 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение п8: 1-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-оксопиридин-3-карбоксамид

Химическая формула 299



Искомое соединение синтезировали из метил-1-[[2-(бензгидрилиденамино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение п5) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а6, соединения а7 и соединения К-10. Однако на начальной стадии реакции, которую проводили при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а6, добавляли 4 М раствор хлористоводородной кислоты. ЖХМС, m/z: 516 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,52 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение N-1: 5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид

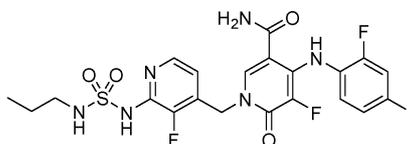
Химическая формула 300



Искомое соединение синтезировали из 1-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение п8) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 609 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,94 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение N-2: 5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид

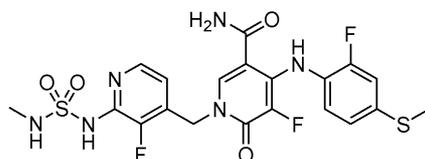
Химическая формула 301



Искомое соединение синтезировали из 1-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение п8) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 637 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,04 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение N-3: 5-фтор-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-метилсульфаниланилино)-6-оксопиридин-3-карбоксамид

Химическая формула 302



Искомое соединение синтезировали из 1-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение п8) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а16 и соединения А-1. ЖХМС, m/z: 529 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,88 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение р3: метил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидрокси-5-метилпиридин-3-карбоксилат

Химическая формула 303

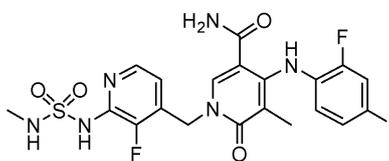


Искомое соединение синтезировали из 4,6-дихлор-5-метилпиридин-3-карбоновой кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с5, соединения а1 и соединения п3. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в при-

мере получения соединения с5. ЖХМС, m/z: 403 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,76 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение P-1: 4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

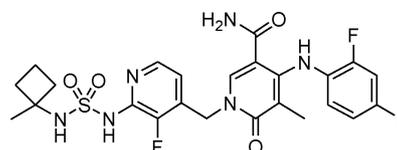
Химическая формула 304



Искомое соединение синтезировали из метил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидрокси-5-метилпиридин-3-карбоксилата (соединение p3) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения n4, соединения b2, соединения m17, соединения ab и соединения A-1. Однако 2 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения b2, и 4 М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане использовали вместо трифторуксусной кислоты, которую использовали в примере получения соединения ab. ЖХМС, m/z: 605 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,66 мин (условия проведения анализа: C)

Соединение P-3: 4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

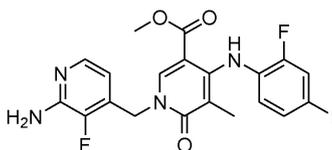
Химическая формула 305



Искомое соединение синтезировали из метил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидрокси-5-метилпиридин-3-карбоксилата (соединение p3) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения n4, соединения b2, соединения m17, соединения ab и соединения A-1. Однако 2 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения b2, 4 М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане использовали вместо трифторуксусной кислоты, которую использовали в примере получения соединения ab, и соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1. ЖХМС, m/z: 659 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,76 мин (условия проведения анализа: C)

Соединение p9: метил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидрокси-5-метилпиридин-3-карбоксилат

Химическая формула 306



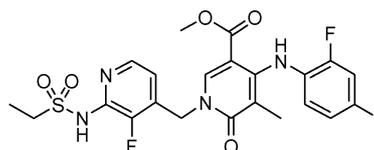
Искомое соединение синтезировали из метил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидрокси-5-метилпиридин-3-карбоксилата (соединение p3) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения n4 и соединения ab. Однако ди-трет-бутил-2-[4-(бромметил)-3-фторпиридин-2-ил]иминопропандиоат использовали вместо N-[4-(бромметил)-3-фторпиридин-2-ил]-1,1-дифенилметанимина, который использовали в примере получения соединения n4, и 4 М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане использовали вместо трифторуксусной кислоты, которую использовали в примере получения соединения ab.

ЖХМС, m/z: 527 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,72 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение p10: метил-1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилат

Химическая формула 307



Искомое соединение синтезировали из метил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидрокси-5-метилпиридин-3-карбоксилата (соединение p9) и этилсульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения A-25, за исключением того, что ДИПЭА использовали вместо пиридина и что безводный ДХМ использовали вместо безводного ДМА. ЖХМС, m/z: 619 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,87 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение Р-2: 1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

Химическая формула 308



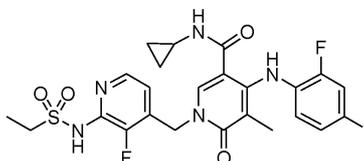
Искомое соединение синтезировали из метил-1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение p10) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2 и соединения К-10. Однако 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения b2.

ЖХМС, m/z: 604 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,67 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение Р-4: N-циклопропил-1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

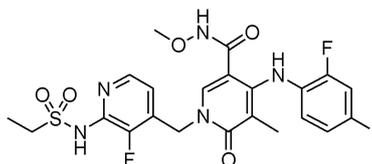
Химическая формула 309



Искомое соединение синтезировали из метил-1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение p10) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2 и соединения К-10. Однако 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения b2, и соответствующий амин использовали вместо 7 М раствора аммиака в MeOH, который использовали в примере получения соединения К-10. ЖХМС, m/z: 644 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,74 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение Р-5: 1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метокси-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

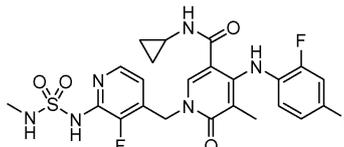
Химическая формула 310



Искомое соединение синтезировали из метил-1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение p 10) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2 и соединения К-10. Однако 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения b2, и соответствующий амин использовали вместо 7 М раствора аммиака в MeOH, который использовали в примере получения соединения К-10. ЖХМС, m/z: 634 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,67 мин (условия проведения анализа: С)

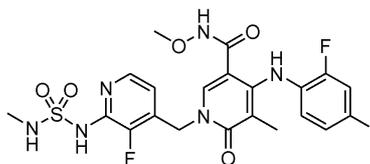
Соединение Р-6: N-циклопропил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

Химическая формула 311



Искомое соединение синтезировали из метил-1-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение p9) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a12 и соединения А-25. Однако соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксиямингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 645 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,73 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение P-7: 4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метокси-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
Химическая формула 312



Искомое соединение синтезировали из метил-1-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение p9) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a12 и соединения A-25. Однако соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксиамиингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 635 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,65 мин (условия проведения анализа: С)

Соединение aa01: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-метоксииминометил]бензойная кислота

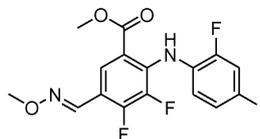
Химическая формула 313



После суспендирования 3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-5-формилбензойной кислоты (20,0 г, 47,5 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли метилгидроксиламингидрохлорид (4,73 г, 56,6 ммоль) и триэтиламин (5,75 г, 56,8 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли воду (200 мл), затем значение pH смеси устанавливали равным 5 с помощью 1 М раствора хлористоводородной кислоты и смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушающий реагент отфильтровывали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (20 г, 94%) в виде зеленого твердого вещества.

Соединение aa02: метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-метоксииминометил]бензоат

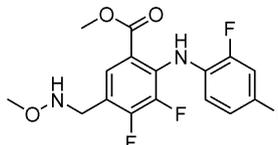
Химическая формула 314



Смешанную суспензию 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-метоксииминометил]бензойной кислоты (соединение aa01, 6,00 г, 13,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) и MeOH (50 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли 2 М раствор диазометилтриметилсилана в гексане (10 мл, 20 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду, затем смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой дважды промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушающий реагент отфильтровывали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (5,10 г, 82%) в виде серовато-белого твердого вещества.

Соединение aa03: метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(метоксиамино)метил]бензоат

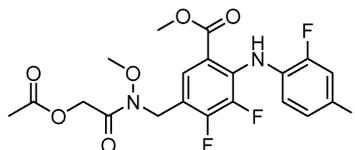
Химическая формула 315



Раствор метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-метоксииминометил]бензоата (соединение aa02, 5,00 г, 10,8 ммоль) в дихлорметане (200 мл) охлаждали до 0°C и добавляли затем дихлоруксусную кислоту (11,0 г, 86,2 ммоль) и комплекс боран-пиридин (7,93 г, 86,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия, затем ее дважды экстрагировали дихлорметаном. Органический слой дважды промывали насыщенным рассолом и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушающий реагент отфильтровывали, затем смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) и получали искомое соединение (3,00 г, 60%) в виде белого твердого вещества.

Соединение aa04: метил-5-[[2-ацетилоксиацетил]-метоксиамино]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоат

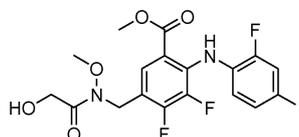
Химическая формула 316



Метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(метоксиамино)метил]бензоат (соединение aa03, 3,00 г, 6,44 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл), и затем добавляли триэтиламин (975 мг, 9,65 ммоль). После проводимого при -10°C по каплям добавления дополнительного количества 2-хлор-2-(гидроксиамино)этилацетата (923 мг, 6,76 ммоль) смесь перемешивали при такой же температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли воду, затем смесь дважды экстрагировали дихлорметаном. Органический слой дважды промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушающий реагент отфильтровывали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,1 г, 70%) в виде белого твердого вещества.

Соединение aa05: метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-гидроксиацетил]-метоксиамино]метил]бензоат

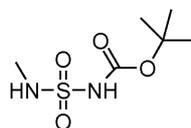
Химическая формула 317



После растворения метил-5-[[2-ацетилоксиацетил]метоксиамино]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение aa04, 2,20 г, 3,89 ммоль) в метаноле (100 мл) при 0°C добавляли карбонат калия (536 мг, 3,88 ммоль) и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли водный раствор хлорида аммония, затем смесь дважды экстрагировали дихлорметаном. Органический слой дважды промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушающий реагент отфильтровывали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,80 г, 88%) в виде белого твердого вещества.

Соединение aa06: трет-бутил-N-(метилсульфамоил)карбамат

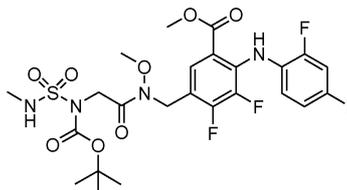
Химическая формула 318



После растворения 2-метилпропан-2-ола (4,3 г, 58,1 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при -5°C добавляли хлорсульфонилоцианат (8,15 г, 58,5 ммоль) и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. Дополнительно добавляли триэтиламин (17,4 г, 172 ммоль) и 2 М раствор метиламина в дихлорметане (30 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали 1 М раствором хлористоводородной кислоты и насыщенным раствором и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Осушающий реагент отфильтровывали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (4,0 г, 33%) в виде белого твердого вещества.

Соединение aa07: метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[метокси-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил-(метилсульфамоил)амино]ацетил]амино]метил]бензоат

Химическая формула 319

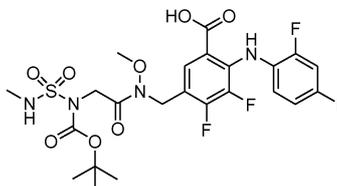


После растворения метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-гидроксиацетил]метоксиамино]метил]бензоата (соединение aa05, 1,80 г, 3,43 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли трифенилфосфин (1,35 г, 5,15 ммоль) и трет-бутил-N-(метилсульфамоил)карбамат (соединение aa06, 865 мг, 4,11 ммоль). При 0°C также добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,04 г, 5,15 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду, затем смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органический слой трижды промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушающий реагент отфильтровывали, затем смесь концен-

трировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) и получали искомое соединение (1,50 г, 61%) в виде белого твердого вещества.

Соединение aa08: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[метокси-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил-(метилсульфамоил)амино]ацетил]амино]метил]бензойная кислота

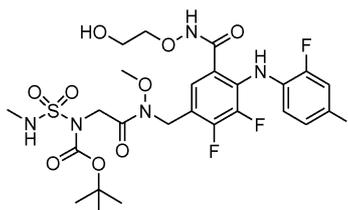
Химическая формула 320



Раствор метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[метокси-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил-(метилсульфамоил)амино]ацетил]амино]метил]бензоата (соединение aa07, 1,50 г, 2,09 ммоль) в ТГФ (50 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли 1 М водный раствор гидроксида лития (20,9 мл, 20,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После добавления к реакционной смеси 1 М раствора хлористоводородной кислоты для доведения значения pH до равного 4 смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой дважды промывали насыщенным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Осушающий реагент отфильтровывали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,5% водный раствор трифторуксусной кислоты/0,5% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (0,80 г, 54%) в виде белого твердого вещества.

Соединение aa09: трет-бутил-N-[2-[[2,3-дифтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-(2-гидроксиэтоксикарбамоил)фенил]метилметоксиамино]-2-оксоэтил]-N-(метилсульфамоил)карбамат

Химическая формула 321



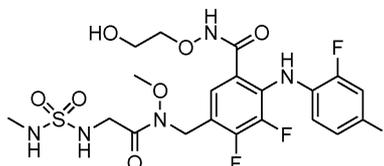
После добавления ЭДК·НСl (33 мг), 3,4-дигидро-3-гидрокси-4-оксо-1,2,3-бензотриазина (28 мг), 2-аминооксиэтанола (25 мкл) и ДИПЭА (0,10 мл) к раствору 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[метокси-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил-(метилсульфамоил)амино]ацетил]амино]метил]бензойной кислоты (соединение aa08, 80 мг, 0,114 ммоль) в безводном ДМФ (0,6 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (49 мг, 56%) в виде бесцветной жидкости.

ЖХМС, m/z: 762 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,89 мин (условия проведения анализа: С)

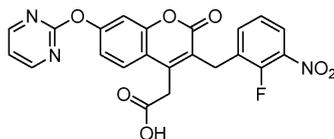
Соединение AA-1: 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-(2-гидроксиэтокси)-5-[[метокси-[2-(метилсульфамоиламино)ацетил]амино]метил]бензамид

Химическая формула 322



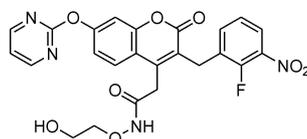
После растворения трет-бутил-N-[2-[[2,3-дифтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-(2-гидроксиэтоксикарбамоил)фенил]метилметоксиамино]-2-оксоэтил]-N-(метилсульфамоил)карбамата (соединение aa09, 84,9 мг, 1,11 ммоль) в 4 М растворе хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (1,7 мл) раствор перемешивали при комнатной температуре. После концентрирования реакционной смеси ее очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (49 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 662 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 1,00 мин (условия проведения анализа: А)

Соединение aa19: 2-[3-[(2-фтор-3-нитрофенил)метил]-2-оксо-7-пиримидин-2-илоксихромен-4-ил]уксусная кислота
Химическая формула 323



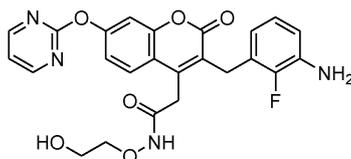
После проводимого в атмосфере азота при -78°C добавления 1 М раствора бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (61,4 мл) к раствору 3-[(2-фтор-3-нитрофенил)метил]-4-метил-7-пиримидин-2-илоксихромен-2-она (2,50 г, 5,84 ммоль) в безводном ТГФ (80 мл) смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. В реакционный сосуд подавали диоксид углерода и реакционную смесь дополнительно перемешивали в атмосфере диоксида углерода при температуре, равной от -20 до 0°C , в течение 60 мин. К реакционной смеси добавляли воду, смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Осушающий реагент отфильтровывали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) и получали искомое соединение (2,0 г, 74%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение aa20: 2-[3-[(2-фтор-3-нитрофенил)метил]-2-оксо-7-пиримидин-2-илоксихромен-4-ил]-N-(2-гидроксиэтокси)ацетамид
Химическая формула 324



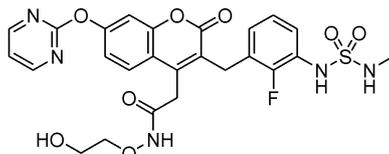
После растворения 2-[3-[(2-фтор-3-нитрофенил)метил]-2-оксо-7-пиримидин-2-илоксихромен-4-ил]уксусной кислоты (соединение aa19, 100 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и безводном ДМФ (1 мл) добавляли ГАТУ (91,2 мг, 0,24 ммоль) и ДИПЭА (56,8 мг, 0,44 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли раствор 2-аминооксиэтанола в дихлорметане, затем смесь дополнительно перемешивали в течение 2 ч. После добавления к реакционной смеси воды смесь трижды экстрагировали дихлорметаном и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Осушающий реагент отфильтровывали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол) и получали искомое соединение (70 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение aa21: 2-[3-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-оксо-7-пиримидин-2-илоксихромен-4-ил]-N-(2-гидроксиэтокси)ацетамид
Химическая формула 325



После растворения 2-[3-[(2-фтор-3-нитрофенил)метил]-2-оксо-7-пиримидин-2-илоксихромен-4-ил]-N-(2-гидроксиэтокси)ацетамида (соединение aa20, 20 мг, 0,04 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (5 мл), добавляли палладий на угле (5 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и получали искомое соединение в виде твердого вещества.

Соединение AA-2: 2-[3-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]-2-оксо-7-пиримидин-2-илоксихромен-4-ил]-N-(2-гидроксиэтокси)ацетамид
Химическая формула 326



После растворения 2-[3-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-оксо-7-пиримидин-2-илоксихромен-4-ил]-N-(2-гидроксиэтокси)ацетамида (соединение aa12, 95 мг, 0,20 ммоль) в безводном ДМФ (10 мл) добавляли пиридин (32 мг, 0,40 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (2,4 мг, 0,02 ммоль). При -40°C в течение 10 мин дополнительно добавляли раствор метилсульфамоилхлорида (52 мг, 0,32 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Затем к реакционной смеси добавляли 1 М раствор

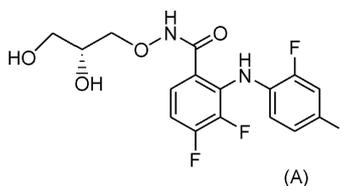
хлористоводородной кислоты, затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водным раствором гидрокарбоната натрия и рассолом и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Осушающий реагент отфильтровывали, затем смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью тонкослойной хроматографии и получали искомое соединение (10 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС, m/z : 574 $[M+H]^+$ ВЭЖХ, время удерживания: 1,06 мин (условия проведения анализа: А)

Примеры исследований

В приведенных ниже примерах исследования соединения, описанные в примерах получения, обозначены такими же номерами соединений, как и в примерах получения. Соединение, обозначенное, как "ref-1", представляет собой соединение, описываемое формулой (А), приведенной ниже, которое является соединением 34, описанным в публикации *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, vol. 18, no. 24, p. 6501-6504. Соединение, обозначенное, как "ref-2", представляет собой соединение, описываемое формулой (В), приведенной ниже, которое является соединением 27, описанным в публикации *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, vol. 23, no. 8, p. 2384-2390. Соединения, обозначенные, как "ref-3" и "ref-4", представляют собой соединения, описываемые формулами (С) и (D), приведенными ниже, соответственно, которые являются соединением 9 и соединением 10, описанными в публикации *Chem. Med. Chem.* 2015, vol. 10, no. 12, p. 2004-2013. Соединение, обозначенное, как "ref-5", представляет собой соединение, описываемое формулой (Е), приведенной ниже, которое является соединением 1, описанным в публикации *ACS Medchem. Lett.* 2014, vol. 5, no. 4, p. 309-314.

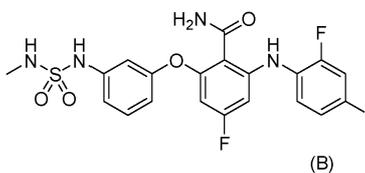
ref-1: N-[(2R)-2,3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (PD0325901)

Химическая формула 327



ref-2: 4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-6-[3-(метилсульфамоилаго)фенокси]бензамид

Химическая формула 328



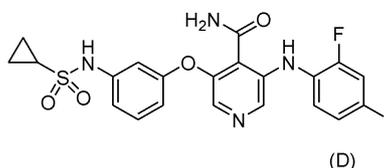
ref-3: 3-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[3-(пропан-2-илсульфонилаго)фенокси]пиридин-4-карбоксамид

Химическая формула 329



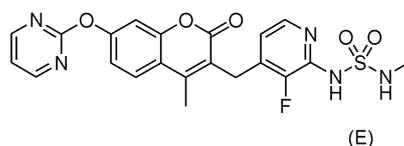
ref-4: 3-[3-(циклопропилсульфонилаго)фенокси]-5-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-4-карбоксамид

Химическая формула 330



ref-5: 3-[[3-фтор-2-(метилсульфамоилаго)пиридин-4-ил]метил]-4-метил-7-пиримидин-2-илоксихромен-2-он (CH5126766)

Химическая формула 331



Пример исследования 1. Влияние на взаимодействие между RAF1 и MEK1

Влияние соединений, представленных на фиг. 4-11, на взаимодействие между RAF1 и MEK1, исследовали так, как это описано ниже, с использованием Viacore 8K (GE Healthcare).

Пептидированную RAF1, содержащую метку GST (глутатион-S-трансфераза) (Carna Biosciences), иммобилизовали на поверхности сенсорного чипа CM5 (GE Healthcare) с использованием антител к GST (GE Healthcare). Затем вдоль поверхности сенсорного чипа в течение 120 с пропускали подвижный буфер (холостой образец), 40 нМ раствор MEK1 или смешанный раствор, содержащий 40 нМ MEK1 и 3 мкМ исследуемого соединения, и затем вдоль нее пропускали подвижный буфер. Используемой MEK1 являлась неактивная MEK1 рекомбинантного белка человека (Thermo Fisher Scientific). Используемым подвижным буфером являлся ЗФФ (забуференный фосфатом физиологический раствор, Sigma-Aldrich) с добавлением 1 мМ ДТТ (дитиотреитол, Wako), 10 мМ MgCl₂ (Wako), 500 мкМ АТФ (аденозинтрифосфат, Wako), 0,01% Tween20 (Junsei-Kagaku) и 1% ДМСО (Sigma-Aldrich), и этот подвижный буфер также использовали для приготовления раствора образца. Исследование проводили при 15°C. Перед использованием RAF1 и MEK1 их дефосфорилировали путем обработки лямбда-протеинфосфотазой (New England Biolabs) и MEK1 очищали с помощью эксклюзионной хроматографии.

Полученные сенсограммы (зависимости, иллюстрирующие изменение количества MEK1, связанной с иммобилизованной RAF1, с течением времени) повторно обрабатывали с использованием программного обеспечения Biacore для проверки достоверности анализа, и нормировку сенсограмм на количество иммобилизованной RAF1 проводили с использованием программного обеспечения TIBCO Spotfire. Нормированные сенсограммы приведены на фиг. 4-11. На каждой сенсограмме по порядку перечислены ИД (идентификационный номер) эксперимента, № канала в Biacore и № соединения (причем "без соединения" означает, что исследуемое соединение не содержится). На каждой сенсограмме по горизонтальной оси (ось X) указано время (с) после начала добавления раствора образца и по вертикальной оси (ось Y) указано нормированное количество связанной MEK1.

Пример исследования 2. Влияние на фосфорилирование MEK и ERK

Влияние соединений, приведенных на фиг. 12 (ref-5 и соединение A-1), на внутриклеточное фосфорилирование MEK и ERK исследовали путем анализа с помощью вестерн-блоттинга так, как это описано ниже.

Клетки A549 высевали в 12-луночный планшет при плотности, равной 400000 клеток/луночка, и их выращивали в инкубаторе при 37°C, в атмосфере, содержащей 5% газообразного диоксида углерода, с использованием модифицированной по методике Дульбекко среды Игла с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Sigma). На следующий день к культуральной среде добавляли исследуемое соединение (0,3 мкМ ref-5 или 0,05 мкМ соединения A-1) или ДМСО и клетки выращивали в течение 30 мин или 2 ч, и клетки собирали с использованием скребка для клеток и солубилизовали. Извлеченный белок отделяли с помощью SDS-PAGE (электрофорез белков в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия) и переносили на мембрану из ПВДФ (поливинилиденфторид). После блокирования мембрану из ПВДФ обрабатывали антителами к Phospho-MEK1/2 (Ser217/221), антителами к MEK1/2, антителами к Phospho-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) или антителами к ERK1/2 (все выпускаются фирмой Cell Signaling Technology, Inc.). После промывки первичными антителами их обрабатывали мечеными с помощью HRP (пероксидаза хрена) вторичными антителами (Cell Signaling Technology, Inc.) и после промывки проводили детектирование сигнала с помощью хемилюминесценции с использованием Chemi-Lumi One Super (Nacalai Tesque Inc.). На фиг. 12 представлены полученные с помощью электрофореза изображения, иллюстрирующие результаты, полученные путем анализа с помощью вестерн-блоттинга. На фиг. 12 "p-MEK" и "p-ERK" обозначают фосфорилированную MEK и фосфорилированную ERK соответственно.

Пример исследования 3. Ингибирующая активность по отношению к MEK1

Ингибирующую активность соединений, приведенных в представленной ниже табл. 2, по отношению к MEK1 исследовали по методике поляризации флуоресценции так, как это описано ниже.

Исследуемое соединение, CRAF (Thermo Fisher Scientific Inc.), MEK1 (Thermo Fisher Scientific Inc.) и ERK2 (Carna Biosciences, Inc.) смешивали в содержащем АТФ буфере и реакции давали протекать при 30°C в течение 60 мин. Затем добавляли меченый с помощью ФАМ (флуоресцеинамидит) ERKtide (Molecular Devices Corp.) и реакцию продолжали при 30°C в течение 45 мин. Дополнительно добавляли прогрессивно связывающий реагент IMAF (зарегистрированная торговая марка) (Molecular Devices Corp.) и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 15 мин. После завершения реакции с использованием устройства для считывания флуоресценции в планшетах определяли значение поляризации флуоресценции и 50% ингибирующую концентрацию (IC₅₀) рассчитывали из выраженной в процентах степени ингибирования в пересчете на значение, полученное для контрольного, не содержащего исследуемое соединение образца. Результаты представлены в табл. 2.

Пример исследования 4. Ингибирующая активность по отношению к BRAF

Ингибирующую активность соединений, приведенных в представленной ниже табл. 2, по отношению к BRAF исследовали по методике анализа флуоресценции с разрешением по времени - резонансного переноса энергии флуоресценции так, как это описано ниже.

Исследуемое соединение, BRAF (Eurofins Genomics KK.) и MEK1 (Thermo Fisher Scientific Inc.) смешивали в содержащем АТФ буфере и реакции давали протекать при 30°C в течение 90 мин. Затем добавляли антитела LANCE (зарегистрированная торговая марка) Eu-Phospho-MEK1/2 (Ser217/221) (Perkin-Elmer) и реакцию продолжали при комнатной температуре в течение 60 мин. После завершения ре-

акции с использованием устройства для считывания флуоресценции в планшетах определяли значение резонансного переноса энергии флуоресценции и 50% ингибирующую концентрацию (IC_{50}) рассчитывали из выраженной в процентах степени ингибирования в пересчете на значение, полученное для контрольного, не содержащего исследуемое соединение образца. Результаты представлены в табл. 3.

Пример исследования 5. Ингибирующая активность по отношению к пролиферации клеток

Ингибирующую активность соединений, приведенных в представленной ниже табл. 2, по отношению к пролиферации клеток исследовали путем определения количества АТФ в жизнеспособных клетках так, как это описано ниже.

Исследуемое соединение серийно разводили в ДМСО и затем разводили в 25 раз не содержащим Ca^{2+} , Mg^{2+} забуференным фосфатом физиологическим раствором и затем помещали в лунки 96-луночного планшета в количестве, равном 5 мкл/лунка. Суспензию клеток, содержащую клетки рака легких человека A549, Calu-6 или NCI-H2122 (все получали от фирмы ATCC) при указанных ниже концентрациях, готовили с использованием указанных ниже сред с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Sigma). Суспензию клеток добавляли в лунки планшета, в который добавляли исследуемое соединение, в количестве, равном 95 мкл/лунка, и клетки выращивали в инкубаторе при 37°C, в атмосфере, содержащей 5% газообразного диоксида углерода. Через 4 дня в каждую лунку добавляли 80 мкл CellTiter-Glo (зарегистрированная торговая марка) (PromegCorp.) и с использованием устройства для считывания флуоресценции в планшетах определяли интенсивность биолюминесценции. 50% Ингибирующую концентрацию (IC_{50}) рассчитывали из выраженной в процентах степени ингибирования в пересчете на значение, полученное для контрольного, не содержащего исследуемое соединение образца. Результаты представлены в табл. 2. A549: модифицированная по методике Дульбекко среда Игла (Sigma); 2000 клеток/95 мкл

Calu-6: минимальная эссенциальная среда Игла (Sigma); 4000 клеток/95 мкл NCI-H2122: культуральная среда RPMI-1640 (Sigma); 2000 клеток/95 мкл

Пример исследования 6. Стабильность в микросомах печени человека

Метаболическую стабильность соединений, приведенных в представленной ниже таблице 2, в микросомах печени человека исследовали так, как это описано ниже, с использованием Biomek3000 (Beckman Coulter).

В каждую лунку 96-луночного планшета помещали 400 мкл смеси 1 мг/мл микросом печени человека (XENOTECH)/0,1 М калий-фосфатный буфер (pH=7,4). Затем добавляли 200 мкМ раствор исследуемого соединения в ДМСО (4 мкл) и проводили инкубирование до обеспечения температуры, равной 37°C. К этой реакционной смеси (200 мкл) добавляли раствор (200 мкл), содержащий смесь 2 мМ НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) (ORIENTAL YEAST)/0,1 М калий-фосфатный буфер (pH=7,4), который инкубировали при 37°C. Через 0, 5, 15 или 30 мин после добавления реакционную смесь (50 мкл) добавляли к ацетонитрилу (100 мкл) для остановки метаболической реакции. После остановки метаболической реакции к каждой реакционной смеси добавляли 1 мкМ водный раствор варфарина (50 мкл), использующийся в качестве внутреннего стандарта. Реакционную смесь фильтровали и анализировали с помощью системы ЖХ/МС/МС (ЖХ (жидкостной хроматограф): NEXERA, выпускающийся фирмой Shimadzu; МС (масс-спектрометр): 4000Q TRAP, выпускающийся фирмой ABSciex; колонка для ВЭЖХ: Ascentis Express C18 (5 см×2,1 мм, 2,7 мкм); методика ионизации: ионизация электрораспылением). Выраженное в процентах оставшееся количество соединения в пересчете на количество соединения в момент времени, равный 0 мин, рассчитывали из полученного отношения площади пика исследуемого соединения к площади пика внутреннего стандарта. Константу скорости выведения (k_e) рассчитывали из времени инкубирования и выраженного в процентах оставшегося количества с использованием уравнения для первичной скорости выведения и собственный печеночный клиренс (CL_{int}) рассчитывали с использованием приведенной ниже формулы. Результаты представлены в табл. 2.

CL_{int} (мкл/мин/мг) = k_e (мин⁻¹)/концентрация в микросомах печени человека (мг белка/мкл)

Таблица 2-1

Соединение №	MEK1, IC ₅₀ (нМ)	BRAF, IC ₅₀ (нМ)	A549, IC ₅₀ (нМ)	Calu-6, IC ₅₀ (нМ)	NCI-H2122, IC ₅₀ (нМ)	CL _{int} (мкл/мин/мг)
A-1	17	1	26	64	5	1
A-2	5	3	1	2	0,1	25
A-3	31	5	25	28	13	10
A-4	17	2	5	7	1	21
A-5	10	5	5	12	1	36
A-6	12	10	17	19	3	20
A-7	18	5	2	18	1	28
A-8	3	4	0,4	2	0,1	33
A-9	4	4	2	7	0,4	56
A-10	5	7	0,1	НО	0,2	89
A-11	7	9	1	НО	1	128
A-12	13	6	6	18	5	121
A-13	1	3	1	3	0,3	31
A-14	2	3	11	27	1	39
A-15	8	4	2	5	1	57
A-16	8	3	14	НО	3	47
A-17	6	4	53	НО	15	6
A-18	8	4	5	7	2	53
A-19	30	3	6	НО	5	35
A-20	23	2	7	НО	6	14
A-21	5	4	31	НО	14	4
A-22	6	2	31	НО	10	47
A-23	35	5	5	НО	1	< 1
A-24	129	3	11	51	4	48
A-25	5	2	0,5	2	0,2	7
A-26	5	9	7	НО	2	13
A-27	32	7	24	НО	10	4
A-28	13	9	5	НО	2	11
A-29	14	11	28	НО	6	18
A-30	9	8	3	8	1	10

Таблица 2-2

Соединение №	MEK1, IC ₅₀ (нМ)	BRAF, IC ₅₀ (нМ)	A549, IC ₅₀ (нМ)	Calu-6, IC ₅₀ (нМ)	NCI-H2122, IC ₅₀ (нМ)	CL _{int} (мкл/мин/мг)
A-31	49	6	20	31	7	9
A-32	25	6	7	НО	5	19
A-33	10	2	27	68	8	6
A-34	81	3	27	79	12	17
A-35	66	28	21	34	4	15
A-36	74	5	26	61	17	18
A-37	50	7	21	26	7	10
A-38	16	3	66	122	15	17
A-39	41	14	30	79	7	НО
A-40	19	2	4	12	2	2
A-41	29	7	12	8	2	5
A-42	18	6	9	68	7	6
A-43	41	10	2	НО	13	37
A-44	2	19	НО	НО	1	НО
A-45	2	6	5	НО	1	НО
A-46	811	30	НО	367	31	23
A-47	39	21	НО	104	17	38
B-1	2	5	6	11	2	15
B-2	4	3	1	7	1	53
B-3	82	4	2	14	1	22
B-4	19	5	2	6	1	28
B-5	93	6	7	29	5	22
B-6	97	15	2	16	1	20
B-8	47	7	95	233	14	24
B-9	2	4	10	НО	7	11
B-10	22	11	72	33	8	3
B-11	19	3	18	43	16	26
B-12	61	8	14	30	8	39
B-13	13	10	26	34	14	66
B-14	104	13	НО	74	11	4

Таблица 2-3

Соединение №	MEK1, IC ₅₀ (нМ)	BRAF, IC ₅₀ (нМ)	A549, IC ₅₀ (нМ)	Calu-6, IC ₅₀ (нМ)	NCI-H2122, IC ₅₀ (нМ)	CL _{int} (мкл/мин/мг)
B-15	8	4	НО	60	6	13
B-16	4	12	НО	9	1	10
C-1	72	4	7	16	4	10
C-2	104	2	16	НО	7	17
C-3	12	3	1	НО	0,4	9
C-4	224	23	7	НО	43	40
C-5	56	3	22	НО	4	29
C-6	268	9	6	31	4	74
D-1	96	1	9	НО	5	25
D-2	242	3	9	НО	5	103
D-3	130	1	26	НО	12	68
D-4	196	3	16	67	5	9
D-5	169	7	10	71	5	28
D-6	55	8	8	24	2	34
D-7	282	4	3	9	2	11
D-8	161	21	66	112	8	20
D-9	252	24	НО	28	3	53
D-10	261	34	НО	307	28	107
D-11	6	3	НО	2	0,3	24
D-12	15	14	НО	6	0,4	18
D-13	29	18	НО	6	1	88
D-14	1596	7	НО	117	10	15
D-15	1242	17	НО	118	11	91
D-16	48	6	НО	17	1	51
E-1	40	12	2	6	0,4	17
E-2	86	22	6	19	2	42
E-3	33	5	4	7	2	149
E-4	131	11	6	26	5	168
E-5	19	8	5	17	3	78
E-6	34	17	8	28	6	105

Таблица 2-4

Соединение №	MEK1, IC ₅₀ (нМ)	BRAF, IC ₅₀ (нМ)	A549, IC ₅₀ (нМ)	Calu-6, IC ₅₀ (нМ)	NCI-H2122, IC ₅₀ (нМ)	CL _{int} (мкл/мин/мг)
E-7	334	6	1	8	0,4	5
E-8	137	2	3	НО	2	1
E-9	95	11	7	57	6	13
E-10	84	23	4	27	3	51
E-11	454	5	6	73	6	11
E-12	260	17	3	8	2	160
E-13	290	1	30	84	6	25
E-14	343	17	13	71	7	22
E-15	287	4	20	152	7	21
E-16	352	12	33	87	7	< 1
E-17	199	6	31	110	7	24
E-18	366	5	7	122	8	29
E-19	332	34	9	87	9	115
E-20	467	13	37	103	11	18
E-21	189	24	30	109	14	13
E-22	302	4	6	87	3	18
E-23	61	6	31	47	4	98
E-24	189	20	26	63	5	10
E-25	284	11	НО	28	7	8
E-26	13	6	НО	5	0,6	13
F-1	246	5	7	НО	3	10
F-2	383	5	8	66	8	15
F-3	380	5	8	118	24	28
G-1	222	12	21	65	6	32
G-2	6	3	2	13	0,4	31
G-3	15	5	7	47	2	29
G-4	53	4	28	259	12	26
G-5	751	78	НО	374	57	86
G-6	32	15	НО	23	2	57
G-7	2468	46	НО	443	75	21

Таблица 2-5

Соединение №	MEK1, IC ₅₀ (нМ)	BRAF, IC ₅₀ (нМ)	A549, IC ₅₀ (нМ)	Calu-6, IC ₅₀ (нМ)	NCI-H2122, IC ₅₀ (нМ)	CL _{int} (мкл/мин/мг)
G-8	53	7	НО	232	25	26
G-9	230	13	НО	444	67	22
H-1	7	2	9	21	5	39
H-2	49	2	31	НО	16	77
H-3	2	4	5	НО	1	149
H-4	8	12	9	6	1	11
H-5	115	2	6	НО	4	26
I-1	25	3	5	15	3	19
I-2	47	3	25	103	11	12
I-3	55	2	32	120	21	16
I-4	275	4	444	НО	83	25
J-1	58	4	38	29	8	11
J-2	495	11	351	НО	130	16
J-3	308	11	854	972	123	23
J-4	877	14	> 2000	> 2000	1061	67
J-5	117	8	7	29	4	20
J-6	86	7	14	27	7	45
J-7	627	12	101	380	29	30
J-8	15	2	24	77	5	3
J-9	64	3	167	232	17	23
J-10	42	10	8	13	2	28
J-11	48	17	13	27	6	47
J-12	2287	НО	226	471	180	19
J-13	29	4	196	281	80	39
J-14	22	3	121	123	37	34
J-15	56	12	НО	284	46	225
K-1	55	3	3	14	4	97
K-2	73	4	6	27	6	234
K-3	84	5	9	31	10	247
K-4	106	11	6	25	5	129

Таблица 2-6

Соединение №	MEK1, IC ₅₀ (нМ)	BRAF, IC ₅₀ (нМ)	A549, IC ₅₀ (нМ)	Calu-6, IC ₅₀ (нМ)	NCI-H2122, IC ₅₀ (нМ)	CL _{int} (мкл/мин/мг)
K-5	139	9	25	110	23	245
K-6	227	15	25	83	21	499
K-7	31	14	9	27	7	357
K-8	209	14	68	122	29	103
K-9	23	8	17	34	8	185
K-10	128	8	25	81	16	69
K-11	278	15	93	230	85	437
K-12	10	14	7	27	6	546
K-13	115	9	18	53	13	321
L-1	6	2	21	41	17	10
M-1	5	4	27	28	13	59
N-1	1	2	20	НО	28	8
N-2	1	1	193	НО	60	11
N-3	4	5	475	НО	311	19
P-1	2	НО	НО	22	6	15
P-2	8	НО	НО	337	109	3
P-3	3	10	НО	223	96	37
P-4	34	16	НО	45	24	1
P-5	11	11	НО	447	31	2
P-6	13	9	НО	8	4	4
P-7	7	7	НО	72	7	12
ref-1	7	17	7	91	7	20
ref-2	364	12	8	35	3	12
ref-3	5	12	2	10	1	11
ref-4	11	9	2	18	2	32
ref-5	292	11	113	418	27	< 1

НО: не определяли

Пример исследования 7. Противоопухолевое воздействие *in vivo*

Воздействие соединения А-1 на раковые клетки с мутацией KRAS исследовали так, как это описано ниже, с использованием мышей с опухолями.

Клетки рака легких человека Calu-6 с мутацией KRAS трансплантировали голым мышам (CAnN.Cg-Foxnlnu/CrlCrlj, самки, в возрасте 5 недель, Charles River) путем подкожной инъекции суспензии клеток в боковую часть живота с использованием иглы 26G. Мышей разделяли на 5 групп (по 8 животных в группе) в соответствии с дозой исследуемого соединения и введение исследуемого соединения начинали в день 17 после трансплантации, когда объем опухоли становился равным примерно 200 мм³. Мышам 4 групп (группы, животным которых вводили соединение А-1) перорально вводили 0,0625 мг/кг, 0,25 мг/кг, 1 мг/кг или 4 мг/кг соединения А-1, во всех случаях с использованием в качестве растворителя (разбавителя) смеси 10% ДМСО/10% кремофор EL/15% ПЭГ (полиэтиленгликоль) 400/15% ГПЦД (гид-

роксипропилциклодекстрин). Мышам оставшейся группы (контрольная группа, введение разбавителя) перорально вводили только растворитель. Введение исследуемого соединения или растворителя проводили один раз в сутки в течение 10 дней.

Объемы опухолей определяли через 20 дней, 24 дня и 27 дней после трансплантации. Объемы опухолей рассчитывали по формуле, приведенной ниже, после определения длинных диаметров и коротких диаметров опухолей с использованием штангенциркуля. Результаты приведены на фиг. 13. На фиг. 13 представлена зависимость, иллюстрирующая изменение объема опухоли (среднее значение \pm CO) с течением времени. По горизонтальной оси (ось X) указано количество дней после трансплантации и по вертикальной оси (ось Y) указан объем опухоли.

Объем опухоли (мм^3) = $1/2 \times \text{длинный диаметр (мм)} \times \text{короткий диаметр (мм)} \times \text{короткий диаметр (мм)}$

Пример исследования 8. Влияние диспергирующего средства на растворение производного ариламида

Композиции, описанные в табл. 3, приведенной ниже (образцы 1-9), исследовали так, как это описано ниже, для оценки растворения натриевой соли соединения А-1 в FaSSIF после обработки первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии. В табл. 3 представлены ингредиенты каждой композиции и их количества (мг).

Таблица 3-1

	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4	Образец 5
Натриевая соль соединения А-1	5	5	5	5	5
Гидрат лактозы	45	-	-	-	-
Метилцеллюлоза	-	50	-	-	-
Поливиниловый спирт	-	-	50	-	-
Гидроксипропилцеллюлоза	-	-	-	50	-
Кополивидон	-	-	-	-	50
Гидроксипропилметилцеллюлоза	-	-	-	-	-
Сополимер метакриловой кислоты	-	-	-	-	-
Поливинилпирролидон	-	-	-	-	-
Ацетат-сукцинат гипромеллозы	-	-	-	-	-
Всего	50	55	55	55	55

Таблица 3-2

	Образец 6	Образец 7	Образец 8	Образец 9
Натриевая соль соединения А-1	5	5	5	5
Гидрат лактозы	-	-	-	-
Метилцеллюлоза	-	-	-	-
Поливиниловый спирт	-	-	-	-
Гидроксипропилцеллюлоза	-	-	-	-
Кополивидон	-	-	-	-
Гидроксипропилметилцеллюлоза	50	-	-	-
Сополимер метакриловой кислоты	-	50	-	-
Поливинилпирролидон	-	-	50	-
Ацетат-сукцинат гипромеллозы	-	-	-	50
Всего	55	55	55	55

Ингредиенты, приведенные в табл. 3, смешивали в ступке и смесь добавляли к 25 мл первой среды для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли 25 мл FaSSIF в удвоенной концентрации и перемешивание продолжали. Через заранее заданный промежуток времени после добавления FaSSIF с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определяли концентрацию соединения А-1 в растворе. Анализ с помощью ВЭЖХ проводили с использованием условий проведения анализа H, указанных в табл. 29, приведенной ниже.

Результаты представлены на фиг. 14 и 15. На зависимостях, представленных на фиг. 14 и 15, по горизонтальной оси (ось X) указано время (мин) после добавления FaSSIF и по вертикальной оси (ось Y) указана концентрация (мкг/мл) соединения А-1 в растворе.

Как явно видно из представленных на фиг. 14 и 15 результатов, по сравнению с образцом 1 образцы 2-9 обладают чрезвычайно хорошими рабочими характеристиками в отношении растворения натриевой

соли соединения А-1 в FaSSIF.

Пример исследования 9. Влияние диспергирующего средства на растворение производного ариламида

Композиции, описанные в табл. 4, приведенной ниже (образцы 10-15), исследовали для оценки растворения натриевой соли соединения А-1 в FaSSIF после обработки первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии по такой же методике, как описанная в примере исследования 8. В табл. 4 представлены ингредиенты каждой композиции и их количества (мг).

Таблица 4-1

	Образец 10	Образец 11	Образец 12	Образец 13
Натриевая соль соединения А-1	5	5	5	5
Метилцеллюлоза	5	25	-	-
Поливиниловый спирт	-	-	5	25
Гидроксипропилметилцеллюлоза	-	-	-	-
Всего	10	30	10	30

Таблица 4-2

	Образец 14	Образец 15
Натриевая соль соединения А-1	5	5
Метилцеллюлоза	-	-
Поливиниловый спирт	-	-
Гидроксипропилметилцеллюлоза	5	25
Всего	10	30

Результаты представлены на фиг. 16-18. На зависимостях, представленных на фиг. 16-18, по горизонтальной оси (ось X) указано время (мин) после добавления FaSSIF и по вертикальной оси (ось Y) указана концентрация (мкг/мл) соединения А-1 в растворе.

Как явно видно из представленных на фиг. 16-18 результатов, образцы 10-15 обладают чрезвычайно хорошими рабочими характеристиками в отношении растворения натриевой соли соединения А-1 в FaSSIF.

Пример исследования 10. Влияние диспергирующего средства на растворение производного ариламида

Композиции, описанные в табл. 5, приведенной ниже (образцы 16-19) исследовали для оценки растворения натриевой соли соединения А-1 в FaSSIF после обработки первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии по такой же методике, как описанная в примере исследования 8. В табл. 5 представлены ингредиенты каждой композиции и их количества (мг).

Таблица 5

	Образец 16	Образец 17	Образец 18	Образец 19
Натриевая соль соединения А-1	5	5	5	5
Поливиниловый спирт	25	25	-	-
Метилцеллюлоза	-	-	25	25
Меглумин	-	5	-	5
Маннит	69,5	64,5	69,5	64,5
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5	0,5
Всего	100	100	100	100

Результаты представлены на фиг. 19 и 20. На зависимостях, представленных на фиг. 19 и 20, по горизонтальной оси (ось X) указано время (мин) после добавления FaSSIF и по вертикальной оси (ось Y) указана концентрация (мкг/мл) соединения А-1 в растворе.

Как явно видно из представленных на фиг. 19 и 20 результатов, образцы 16-19 обладают чрезвычайно хорошими рабочими характеристиками в отношении растворения натриевой соли соединения А-1 в FaSSIF.

Пример исследования 11. Влияние диспергирующего средства на растворение производного ариламида

Композиции, описанные в табл. 6, приведенной ниже (образцы 20-23), исследовали для оценки растворения натриевой соли соединения А-1 в FaSSIF после обработки первой средой для исследования растворения в соответствии с Фармакопеей Японии по такой же методике, как описанная в примере исследования 8. В табл. 6 представлены ингредиенты каждой композиции и их количества (мг).

Таблица 6

	Образец 20	Образец 21	Образец 22	Образец 23
Натриевая соль соединения А-1	5	5	5	5
Метилцеллюлоза	1	3	5	10
Меглумин	5	5	5	5
Маннит	88	86	84	79
Стеарат магния	1	1	1	1
Всего	100	100	100	100

Результаты представлены на фиг. 21 и 22. На зависимостях, представленных на фиг. 21 и 22, по горизонтальной оси (ось X) указано время (мин) после добавления FaSSiF и по вертикальной оси (ось Y) указана концентрация (мкг/мл) соединения А-1 в растворе.

Как явно видно из представленных на фиг. 21 и 22 результатов, образцы 20-23 обладают чрезвычайно хорошими рабочими характеристиками в отношении растворения натриевой соли соединения А-1 в FaSSiF.

Пример исследования 12. Влияние основного соединения на растворение производного ариламида

Композиции, описанные в табл. 7, приведенной ниже (образцы 24-32), исследовали так, как это описано ниже, для оценки стабильности натриевой соли соединения А-1, содержащейся в композициях. В табл. 7 представлены ингредиенты каждой композиции и их количества (мг).

Таблица 7-1

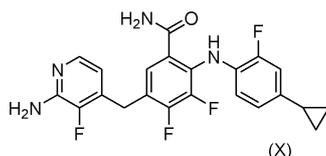
	Образец 24	Образец 25	Образец 26	Образец 27	Образец 28
Натриевая соль соединения А-1	20	20	20	20	20
Маннит	970	930	880	930	930
Меглумин	10	50	100	-	-
Аргинин	-	-	-	50	-
Гистидин	-	-	-	-	50
Оксид магния	-	-	-	-	-
Силикат кальция	-	-	-	-	-
Стеарат магния	-	-	-	-	-
Гидроксипропилметилцеллюлоза	300	300	300	300	300

Таблица 7-2

	Образец 29	Образец 30	Образец 31	Образец 32
Натриевая соль соединения А-1	20	20	20	20
Маннит	930	930	930	980
Меглумин	-	-	-	-
Аргинин	-	-	-	-
Гистидин	-	-	-	-
Оксид магния	50	-	-	-
Силикат кальция	-	50	-	-
Стеарат магния	-	-	50	-
Гидроксипропилметилцеллюлоза	300	300	300	300

Ингредиенты, приведенные в табл. 7, смешивали в ступке и смесь хранили в плотно закрытом сосуде при 80°C в течение 2 недель. В начале периода хранения и в конце периода хранения смесь анализировали по описанной ниже методике для определения содержаний натриевой соли соединения А-1, продукта гидролиза соединения А-1, описываемого формулой (X), приведенной ниже, и других продуктов разложения, образовавшихся из соединения А-1. Смесь растворяли в жидкой смеси диметилформамид/ацетонитрил (6:1). Ее фильтровали и фильтрат исследовали путем анализа с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием условий проведения анализа I, указанных в таблице 29, приведенной ниже.

Химическая формула 332



Результаты представлены в таблице 8, приведенной ниже. В табл. 8 представлены относительные площади пиков для соединения А-1, продукта гидролиза, описываемого формулой (X), приведенной выше, и других продуктов разложения, образовавшихся из соединения А-1, где сумма площадей пиков соединения А-1, продукта гидролиза и других продуктов разложения равна 100.

Таблица 8-1

	Образец 24		Образец 25		Образец 26		Образец 27		Образец 28	
	Начало	Конец								
Соединение А-1	98,52	96,63	98,75	97,14	98,81	97,41	98,8	97,26	98,66	93,83
Продукт гидролиза соединения А-1 (соединение формулы (X))	0,1	2,67	0,1	2,26	0,09	2,06	0,11	2,2	0,11	5,46
Другие продукты разложения	1,38	0,7	1,15	0,6	1,1	0,53	1,09	0,54	1,23	0,71

Таблица 8-2

	Образец 29		Образец 30		Образец 31		Образец 32	
	Начало	Конец	Начало	Конец	Начало	Конец	Начало	Конец
Соединение А-1	98,57	95,63	98,53	95,23	98,5	93,8	98,53	92,3
Продукт гидролиза соединения А-1 (соединение формулы (X))	0,11	3,6	0,12	3,98	0,11	4,97	0,11	6,57
Другие продукты разложения	1,32	0,77	1,35	0,79	1,39	1,23	1,36	1,13

Как явно видно из представленных в таблице 8 результатов, по сравнению с образцом 32 образцы 24-31 отличаются уменьшенной степенью разложения натриевой соли соединения А-1.

Пример исследования 13. Влияние основного соединения на растворение производного ариламида

Композиции, описанные в табл. 9, приведенной ниже (образцы 33 и 34), исследовали так, как это описано ниже, для оценки стабильности натриевой соли соединения А-1, содержащейся в композициях. В табл. 9 представлены ингредиенты каждой композиции и их количества (мг).

Таблица 9

	Образец 33	Образец 34
Натриевая соль соединения А-1	2	2
Маннит	198	198
Меглумин	-	30
Всего	200	230

Ингредиенты, приведенные в табл. 9, смешивали в ступке и смесь хранили в плотно закрытом сосуде при 80°C в течение 2 недель. В начале периода хранения и в конце периода хранения смесь анализировали по описанной ниже методике для определения содержания соединения натриевой соли соединения А-1. Смесь растворяли в жидкой смеси диметилформамид/ацетонитрил (6:1). Ее фильтровали и фильтрат исследовали путем анализа с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием условий проведения анализа I, указанных в табл. 29, приведенной ниже.

Результаты представлены в табл. 10, приведенной ниже. В табл. 10 представлена относительная площадь пика для соединения А-1, где сумма площадей пиков соединения А-1, продукта гидролиза, описывающегося формулой (X), приведенной выше, и других продуктов разложения, образовавшихся из соединения А-1, равна 100.

Таблица 10

	Начало периода хранения	Конец периода хранения
Образец 33	98,4	70,3
Образец 34	97,7	89,7

Как явно видно из представленных в табл. 10 результатов, по сравнению с образцом 33 образец 34 отличается уменьшенной степенью разложения натриевой соли соединения А-1.

Пример исследования 14. Влияние основного соединения на растворение производного ариламида

Композиции, описанные в табл. 11, приведенной ниже (образцы 35 и 36), исследовали так, как это описано ниже, для оценки стабильности натриевой соли соединения А-1, содержащейся в композициях. В табл. 11 представлены ингредиенты каждой композиции и их количества (мг).

Таблица 11

	Образец 35	Образец 36
Натриевая соль соединения А-1	0,25	0,25
Метилцеллюлоза	1,25	1,25
Меглумин	-	5
Маннит	98	93
Стеарат магния	0,5	0,5
Всего	100	100

Ингредиенты, приведенные в табл. 11 смешивали в ступке и смесь хранили в плотно закрытом сосуде при 40°C в течение 3 месяцев. В начале периода хранения и в конце периода хранения смесь анали-

зировали по описанной ниже методике для определения содержания натриевой соли соединения А-1. Смесь растворяли в жидкой смеси диметилформамид/ацетонитрил (6:1). Ее фильтровали и фильтрат исследовали путем анализа с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием условий проведения анализа I, указанных в табл. 29, приведенной ниже.

Результаты представлены в табл. 12, приведенной ниже. В табл. 12 представлена относительная площадь пика для соединения А-1, где сумма площадей пиков соединения А-1, продукта гидролиза, описываемого формулой (X), приведенной выше, и других продуктов разложения, образовавшихся из соединения А-1, равна 100.

Таблица 12

	Начало периода хранения	Конец периода хранения
Образец 35	95,7	90,5
Образец 36	96,5	95,0

Как явно видно из представленных в табл. 12 результатов, по сравнению с образцом 35 образец 36 отличается уменьшенной степенью разложения натриевой соли соединения А-1.

Пример исследования 15. Капсулы

(1) Изготовление капсул

Капсулы (образцы 37-39) изготавливали по описанной ниже методике с использованием ингредиентов, представленных в табл. 13, приведенной выше. Натриевую соль соединения А-1 и D-маннит смешивали и просеивали и затем добавляли оставшиеся ингредиенты (метилцеллюлоза, меглумин и стеарат магния) и перемешивали. Полученную смесь помещали в оболочку капсулы и получали капсулу. В табл. 13 представлены количества (мг) композиции и ее ингредиенты, содержащиеся в каждой капсуле.

Таблица 13

	Образец 37	Образец 38	Образец 39
Натриевая соль соединения А-1	0,10	0,83	2,08
D-Маннит	93,90	93,17	91,92
Метилцеллюлоза	5,00	5,00	5,00
Меглумин	5,00	5,00	5,00
Стеарат магния	1,00	1,00	1,00
Всего	105,00	105,00	105,00

(2) Исследование капсул

(2-1) Хранение в плотно закрытом сосуде

Капсулы помещали в бутылку с силикагелем и хранили в плотно закрытой бутылке при приведенных ниже условиях (а), (b) или (с) в течение 6 месяцев.

(а) 5°C

(b) 30°C/ОВ (относительная влажность) = 75%

(с) 40°C/ОВ = 75%

В начале периода хранения и в конце периода хранения капсулы анализировали по описанной ниже методике для определения содержания продуктов разложения соединения А-1. Капсулы растворяли в жидкой смеси диметилформамид/ацетонитрил (6:1). Смесь фильтровали и фильтрат исследовали путем анализа с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием условий проведения анализа I, указанных в табл. 29, приведенной ниже.

Результаты представлены в табл. 14, приведенной ниже. В табл. 14 представлена относительная площадь пика продуктов разложения соединения А-1 где сумма площадей пиков соединения А-1 и продуктов разложения равна 100.

Таблица 14

	Начало периода хранения	Конец периода хранения		
		5°C	30°C, ОВ = 75%	40°C, ОВ = 75%
Образец 37	0,3	0,2	0,2	0,6
Образец 38	0,3	0,3	0,3	0,4
Образец 39	0,3	0,3	0,3	0,3

В начале периода хранения и в конце периода хранения капсулы анализировали по описанной ниже методике для определения растворения соединения А-1. Исследование растворения проводили по методике с использованием лопастей при описанных ниже условиях и раствор, собранный через 15 мин, 30 мин или 60 мин после начала исследования, исследовали путем анализа с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием условий проведения анализа J, указанных в табл. 29, приведенной ниже.

Среда: буфер МаК-Илвена (рН = 7,5), содержащий 0,1% Tween 80 Объем среды: 900 мл Температура: 37°C Скорость вращения: 50 об/мин

Результаты представлены в табл. 15-17, приведенных ниже. В табл. 15-17 представлено количество (%) (среднее значение \pm СО) растворенной натриевой соли соединения А-1.

Образец 37: Таблица 15

		15 мин	30 мин	60 мин
Начало периода хранения		100 ± 1,6	102 ± 2,0	102 ± 1,7
Конец периода хранения	5°C	96 ± 7,6	101 ± 3,1	100 ± 2,6
	30°C, ОВ = 75%	99 ± 1,9	99 ± 1,7	99 ± 1,9
	40°C, ОВ = 75%	98 ± 1,5	100 ± 1,1	99 ± 1,2

Образец 38: Таблица 16

		15 мин	30 мин	60 мин
Начало периода хранения		93 ± 5,4	101 ± 0,8	101 ± 0,7
Конец периода хранения	5°C	99 ± 1,2	101 ± 1,2	100 ± 1,2
	30°C, ОВ = 75%	98 ± 4,7	100 ± 1,5	100 ± 1,5
	40°C, ОВ = 75%	99 ± 2,2	100 ± 1,7	100 ± 1,8

Образец 39: Таблица 17

		15 мин	30 мин	60 мин
Начало периода хранения		90 ± 4,8	95 ± 2,9	96 ± 2,9
Конец периода хранения	5°C	91 ± 3,3	96 ± 3,4	97 ± 3,5
	30°C, ОВ = 75%	91 ± 4,9	97 ± 4,4	97 ± 4,3
	40°C, ОВ = 75%	89 ± 8,7	95 ± 4,8	96 ± 4,5

Как явно видно из приведенных выше результатов (табл. 14-17), ни для каких капсул не обнаружено существенное влияние хранения на качество продукта.

(2-2) Хранение в открытом виде

Капсулы помещали в бутылку с силикагелем и хранили в открытом виде при 40°C/ОВ = 75% в течение 4 недель.

В начале периода хранения и в конце периода хранения капсулы анализировали для определения содержания продуктов разложения соединения А-1 по такой же методике, как описанная в разделе (2-1), приведенном выше. Результаты представлены в табл. 18, приведенной ниже. В табл. 18 представлена относительная площадь пика продуктов разложения соединения А-1 где сумма площадей пиков соединения А-1 и продуктов разложения равна 100.

Таблица 18

	Начало периода хранения	Конец периода хранения
Образец 37	0,2	3,8
Образец 38	0,3	1,3
Образец 39	0,3	0,7

В начале периода хранения и в конце периода хранения капсулы исследовали для оценки растворения натриевой соли соединения А-1 по такой же методике, как описанная в разделе (2-1), приведенном выше. Результаты представлены в табл. 19, приведенной ниже. В табл. 19 представлено количество (%) (среднее значение ± СО) растворенной натриевой соли соединения А-1.

Таблица 19

		15 мин	30 мин	60 мин
Образец 37	Начало периода хранения	100 ± 1,6	102 ± 2,0	102 ± 1,7
	Конец периода хранения	88 ± 4,6	94 ± 1,6	95 ± 1,3
Образец 38	Начало периода хранения	93 ± 5,4	101 ± 0,8	101 ± 0,7
	Конец периода хранения	92 ± 7,8	99 ± 2,3	99 ± 1,6
Образец 39	Начало периода хранения	90 ± 4,8	95 ± 2,9	96 ± 2,9
	Конец периода хранения	91 ± 5,2	96 ± 2,5	97 ± 2,3

Как явно видно из приведенных выше результатов (табл. 18 и 19), хотя количество продуктов разложения, образовавшихся при хранении образца 37, являлось более существенным, чем в случае образца 38 или 39, ни для каких капсул не обнаружено существенное влияние хранения на качество продукта.

Пример исследования 16. Капсулы

(1) Изготовление капсул

Капсулы (образцы 40-42) изготавливали по описанной ниже методике с использованием ингредиентов, представленных в табл. 20, приведенной выше. Натриевую соль соединения А-1 и D-маннит смешивали и просеивали и затем добавляли оставшиеся ингредиенты (метилцеллюлоза, меглумин и стеарат магния) и перемешивали. Полученную смесь помещали в оболочку капсулы и получали капсулу. В табл. 20 представлены количества (мг) композиции и ее ингредиенты, содержащиеся в каждой капсуле.

Таблица 20

	Образец 40	Образец 41	Образец 42
Натриевая соль соединения А-1	0,10	0,83	2,08
D-Маннит	93,90	93,17	91,92
Метилцеллюлоза	5,00	5,00	5,00
Меглумин	5,00	5,00	5,00
Стеарат магния	1,00	1,00	1,00
Всего	105,00	105,00	105,00

(2) Исследование капсул

Капсулы помещали в бутылку с силикагелем и хранили в плотно закрытой бутылке при 30°C/ОВ = 75% в течение 6 месяцев.

В начале периода хранения и в конце периода хранения капсулы анализировали для определения содержания продуктов разложения соединения А-1 по такой же методике, как описанная в примере исследования 15. Результаты представлены в табл. 21, приведенной ниже. В табл. 21 представлена относительная площадь пика продуктов разложения соединения А-1 где сумма площадей пиков соединения А-1 и продуктов разложения равна 100.

Таблица 21

	Начало периода хранения	Конец периода хранения
Образец 40	0,4	0,5
Образец 41	0,4	0,6
Образец 42	0,4	0,6

В начале периода хранения и в конце периода хранения капсулы анализировали для оценки растворения натриевой соли соединения А-1 по такой же методике, как описанная в примере исследования 15. Результаты представлены в табл. 22, приведенной ниже. В табл. 22 представлено количество (%) (среднее значение \pm СО) растворенной натриевой соли соединения А-1.

Таблица 22

		15 мин	30 мин	60 мин
Образец 40	Начало периода хранения	99 \pm 1,7	100 \pm 1,7	99 \pm 1,6
	Конец периода хранения	88 \pm 22,8	99 \pm 2,7	99 \pm 2,3
Образец 41	Начало периода хранения	99 \pm 2,7	101 \pm 2,1	101 \pm 2,1
	Конец периода хранения	98 \pm 1,8	100 \pm 1,3	100 \pm 1,4
Образец 42	Начало периода хранения	99 \pm 1,8	100 \pm 1,4	100 \pm 1,5
	Конец периода хранения	92 \pm 3,1	97 \pm 2,1	97 \pm 2,0

Как явно видно из приведенных выше результатов (табл. 21 и 22), ни для каких капсул не обнаружено существенное влияние хранения на качество продукта.

Пример исследования 17.

Таблетки

Таблетки изготавливали по описанной ниже методике с использованием ингредиентов образца 39, которые представлены в табл. 13, приведенной выше. Натриевую соль соединения А-1 и D-маннит смешивали и просеивали и затем добавляли оставшиеся ингредиенты (метилцеллюлоза, меглумин и стеарат магния) и перемешивали. Полученную смесь таблетировали при силе, равной 7,5 кН или 5,5 кН, с использованием имитатора сжатия и получали таблетку.

Определяли силу выталкивания для таблеток во время таблетирования. Кроме того, с помощью устройства для определения твердости определяли твердость таблеток и ее преобразовывали в предел прочности на разрыв. Результаты представлены в табл. 23, приведенной ниже.

Таблица 23

Сила (кН)	7,5	5,5
Сила выталкивания (МПа)	15,43	10,56
Предел прочности на разрыв (МПа)	4,77	3,62

Сообщали, что с точки зрения обрабатываемости предпочтительно, если сила выталкивания равна 5 МПа или менее и предел прочности на разрыв равен 2 МПа или более (см. публикацию Int J Pharm. 2016; 510(1): 195-202). С этой точки зрения можно заключить, что обе приведенные выше таблетки обладают хорошим значением предела прочности на разрыв, однако высоким значением силы выталкивания.

Пример исследования 18.

Таблетки

(1) Изготовление таблеток

Таблетки (образцы 43 и 44) изготавливали по описанной ниже методике с использованием ингредиентов, представленных в табл. 24, приведенной ниже. В табл. 24 представлены количества (мг) композиции и ее ингредиенты, содержащиеся в каждой таблетке.

Таблица 24

	Образец 43	Образец 44
Натриевая соль соединения А-1	2,0	2,0
D-Маннит	92,0	92,0
Метилцеллюлоза	5,0	5,0
Меглумин	5,0	5,0
Стеарат магния	1,0	0,5
Стеарат магния (смазывающее вещество для таблетирования)	-	1,0

Образец 43:

Натриевую соль соединения А-1 и D-маннит смешивали и просеивали и затем смесь помешали в

ступку, содержащую метилцеллюлозу, меглумин и стеарат магния, и перемешивали. Полученную смесь подвергали сухому гранулированию и сортировали по величине и затем эту смесь таблетировали при силе, равной 7,5 кН, с использованием имитатора сжатия и получали таблетку.

Образец 44:

Натриевую соль соединения А-1 и D-маннит смешивали и просеивали и затем смесь помешали в ступку, содержащую метилцеллюлозу, меглумин и стеарат магния (не включая количество, использовавшееся в качестве смазывающего вещества для таблетирования), и перемешивали. Полученную смесь подвергали сухому гранулированию и сортировали по величине, затем добавляли стеарат магния (количество, использовавшееся в качестве смазывающего вещества для таблетирования) и смесь таблетировали при силе, равной 5,5 кН, с использованием имитатора сжатия и получали таблетку.

Определяли силу выталкивания для таблеток во время таблетирования. Кроме того, с помощью устройства для определения твердости определяли твердость таблеток и ее преобразовывали в предел прочности на разрыв. Результаты представлены в табл. 25, приведенной ниже.

Таблица 25

	Образец 43	Образец 44
Сила выталкивания (МПа)	10,31	3,56
Предел прочности на разрыв (МПа)	4,35	3,00

Как явно видно из представленных в табл. 25 результатов, по сравнению с таблетками примера исследования 17 обе таблетки обладают чрезвычайно низким значением силы выталкивания. Кроме того, как и таблетки примера исследования 17, они обладают хорошим значением предела прочности на разрыв. В частности, образец таблетки 44 обладает хорошим значением силы выталкивания и хорошим значением предела прочности на разрыв, и он обладает превосходной обрабатываемостью.

(2) Исследование таблеток

(2-1) Исследование растворения

Таблетки (образцы 43 и 44) исследовали для оценки растворения натриевой соли соединения А-1 по такой же методике, как описанная в примере исследования 15. Результаты представлены в табл. 26, приведенной ниже. В табл. 26 представлено количество (%) (среднее значение \pm СО) растворенной натриевой соли соединения А-1.

Таблица 26

	15 мин	30 мин	60 мин
Образец 43	99,5 \pm 0,35	100,2 \pm 0,12	100,0 \pm 0,10
Образец 44	99,9 \pm 0,0	100,1 \pm 0,1	100,0 \pm 0,1

Как явно видно из приведенных в табл. 26 результатов, обе таблетки отличаются хорошим растворением натриевой соли соединения А-1.

(2-2) Исследование чистоты

Образец таблетки 44 хранили в плотно закрытом сосуде при 40°C в течение 1 месяца. В начале периода хранения и в конце периода хранения таблетку анализировали для определения содержания продуктов разложения соединения А-1 по такой же методике, как описанная в примере исследования 15. Ниже приведена относительная площадь пика продуктов разложения соединения А-1 где сумма площадей пиков соединения А-1 и продуктов разложения равна 100.

Начало периода хранения: 0,55

Конец периода хранения: 0,47

Как явно видно из представленных выше результатов, не обнаружено уменьшение чистоты вследствие хранения.

Пример исследования 19.

Таблетки

Таблетки (образцы 43 и 46) изготавливали по описанной ниже методике с использованием ингредиентов, представленных в табл. 27, приведенной ниже. В табл. 27 представлены количества (мг) композиции и ее ингредиенты, содержащиеся в каждой таблетке.

Таблица 27

	Образец 45	Образец 46
Натриевая соль соединения А-1	0,2	0,2
D-Маннит	93,8	93,8
Метилцеллюлоза	5,0	5,0
Меглумин	5,0	5,0
Стеарат магния	0,5	0,5
Стеарат магния (смазывающее вещество для таблетирования)	1,0	-
Стеарилфумарат натрия (смазывающее вещество для таблетирования)	-	1,0

Образец 45:

Натриевую соль соединения А-1 и D-маннит смешивали и просеивали и затем смесь помешали в

ступку, содержащую метилцеллюлозу, меглумин и стеарат магния (не включая количество, использовавшееся в качестве смазывающего вещества для таблетирования), и перемешивали. Полученную смесь подвергали сухому гранулированию и сортировали по величине, затем добавляли стеарат магния (количество, использовавшееся в качестве смазывающего вещества для таблетирования) и смесь таблетировали при силе, равной 5,5 кН, с использованием имитатора сжатия и получали табл.

Образец 46:

Натриевую соль соединения А-1 и D-маннит смешивали и просеивали и затем смесь помешали в ступку, содержащую метилцеллюлозу, меглумин и стеарат магния, и перемешивали. Полученную смесь подвергали сухому гранулированию и сортировали по величине, затем добавляли стеарилфумарат натрия (смазывающее вещество для таблетирования) и смесь таблетировали при силе, равной 5,5 кН, с использованием имитатора сжатия и получали таблетку.

Определяли силу выталкивания для таблеток во время таблетирования. Кроме того, с помощью устройства для определения твердости определяли твердость таблеток и ее преобразовывали в предел прочности на разрыв. Кроме того, проводили исследование хрупкости для оценки хрупкости. Результаты представлены в табл. 28, приведенной ниже.

Таблица 28

	Образец 45	Образец 46
Сила выталкивания (МПа)	4,26	4,33
Предел прочности на разрыв (МПа)	2,50	3,44
Хрупкость (%)	0,12	0,13

Как явно видно из представленных в табл. 28 результатов, обе таблетки обладают хорошим значением силы выталкивания и хорошим значением предела прочности на разрыв, и они обладают превосходной обрабатываемостью. Кроме того, сообщали, что предпочтительно, если хрупкость составляет 1 или менее (см. Фармакопею Японии), можно заключить, что результаты исследования хрупкости являются чрезвычайно хорошими.

Условия проведения анализа с помощью ВЭЖХ

Условия проведения анализа с помощью ВЭЖХ, Н - J, используемые в приведенных выше примерах исследования, представлены в приведенной ниже таблице 29. В табл. 29, приведенной ниже, "ТФК" обозначает трифторуксусную кислоту.

Таблица 29-1

Условия проведения анализа	Прибор	Колонка	Температура колонки	Длина волны детектирования (УФ)
Н	Acquity UPLC (Waters)	Acquity UPLCtBEH Shield RP18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм (Waters)	40°C	279 нм
I	Acquity UPLC (Waters)	ZORBAX ECLIPSE Plus C18, Rapid Resolution HD, 22,1×50 мм, 1,8 мкм, (Agilent Technologies)	35°C	278 нм
J	Acquity UPLC (Waters)	ZORBAX ECLIPSE Plus C18, 22,1×50 мм, 1,8 мкм, (Agilent Technologies)	40°C	278 нм

Таблица 29-2

Условия проведения анализа	Подвижная фаза	Градиентный режим		Скорость потока (мл/мин)
		Время после инъектирования (мин)	А/В	
Н	А) 0,05% ТФК/Н ₂ О В) 0,05% ТФК/СН ₃ CN	0-0,95 0,95-1,40 1,40-1,41	95,0/5,0 → 2,0/98,0 2,0/98,0 2,0/98,0 → 95,0/5,0	1,0
I	А) 0,05% ТФК/Н ₂ О В) 0,05% ТФК/СН ₃ CN	0-0,15 0,15-0,25 0,25-2,8 2,8-7,8 7,8-9,2 9,2-10,4 10,4-10,5 10,5-13,0	95,0/5,0 95,0/5,0 → 67,0/33,0 67,0/33,0 → 61,0/39,0 61,0/39,0 → 57,7/42,3 57,7/42,3 → 4,0/96,0 4,0/96,0 4,0/96,0 → 95,0/5,0 95,0/5,0	0,9
J	А) 0,05% ТФК/Н ₂ О В) 0,05% ТФК/СН ₃ CN	0-2,7 2,7-2,8 2,8-3,5	56,0/44,0 → 52,8/47,2 52,8/47,2 → 56,0/44,0 56,0/44,0	0,9

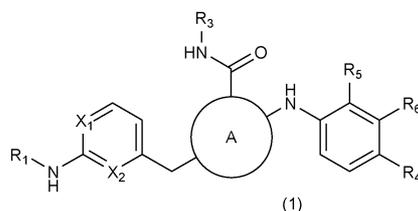
Применение в промышленности

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять для лечения или предупреждения пролиферативного клеточного нарушения, в частности рака.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая соединение, описываемое общей формулой (1), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли и диспергирующее средство:

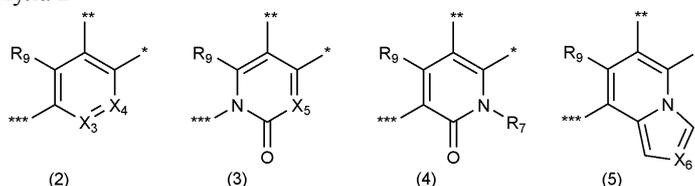
Химическая формула 1



в которой

кольцо А представляет собой группу, описываемую общей формулой (2), (3), (4) или (5), приведенной ниже (где связи, обозначенные с помощью *, ** и ***, соединены с -NH-, -CONH- и -CH₂- соответственно):

Химическая формула 2



X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ и X₆ все независимо обозначают -CR₂= или -N=;

R₂ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₈ или -S(=O)₂-R₈;

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой, C₁-C₆-алкоксигруппой, C₃-C₆-циклоалкильной группой или C₃-C₆-гетероциклоалкильной группой), моноциклическую или бициклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой или C₁-C₆-алкоксигруппой), или моноциклическую или бициклическую C₃-C₆-гетероциклоалкильную группу;

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой), C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкильной группой) или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой);

R₅ обозначает атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу и

R₄ обозначает атом водорода, атом галогена, C₁-C₆-алкильную группу, C₂-C₇-алкенильную группу, C₂-C₇-алкинильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкилтиогруппу, или R₆ и R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ненасыщенное 5-членное гетероциклическое кольцо;

R₇ обозначает атом водорода или C₁-C₆-алкильную группу и

R₉ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу.

2. Композиция по п.1, где указанным диспергирующим средством является по меньшей мере одно средство, выбранное из группы, состоящей из метилцеллюлозы, поливинилового спирта, гидроксипропилцеллюлозы, кополивинона, гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимера метакриловой кислоты, поливинилпирролидона и ацетат-сукцинат гипромеллозы.

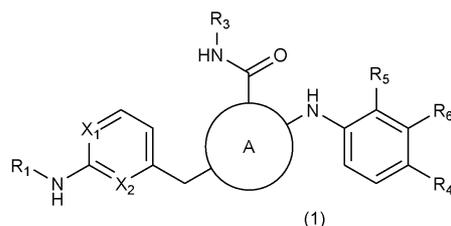
3. Композиция по п.1 или 2, где указанным диспергирующим средством является метилцеллюлоза.

4. Композиция по любому из пп.1-3, где содержание указанного диспергирующего средства составляет от 0,1 до 20 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. указанного соединения общей формулы (1), указанной соли или указанного сольвата.

5. Композиция по любому из пп.1-4, дополнительно содержащая основное соединение.

6. Композиция, содержащая соединение, описываемое общей формулой (1), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, и основное соединение:

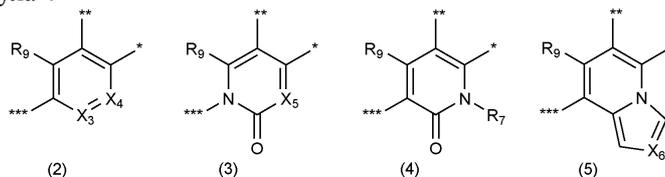
Химическая формула 3



в которой

кольцо А представляет собой группу, описываемую общей формулой (2), (3), (4) или (5), приведенной ниже (где связи, обозначенные с помощью *, ** и ***, соединены с -NH-, -CONH- и -CH₂- соответственно):

Химическая формула 4



X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ и X₆ все независимо обозначают -CR₂= или -N=,

R₂ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₈ или -S(=O)₂-R₈;

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой, C₁-C₆-алкоксигруппой, C₃-C₆-циклоалкильной группой или C₃-C₆-гетероциклоалкильной группой), моноциклическую или бициклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую или бициклическую C₃-C₆-гетероциклоалкильную группу;

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой), C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкильной группой) или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой);

R₅ обозначает атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу и

R₄ обозначает атом водорода, атом галогена, C₁-C₆-алкильную группу, C₂-C₇-алкильную группу, C₂-C₇-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкильную группу, или R₆ и R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ненасыщенное 5-членное гетероциклическое кольцо;

R₇ обозначает атом водорода или C₁-C₆-алкильную группу и

R₉ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу.

7. Композиция по п.5 или 6, где указанным основным соединением является по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из меглумина, аргинина, гистидина, оксида магния, силиката кальция и стеарата магния.

8. Композиция по любому из пп.5-7, где указанным основным соединением является меглумин.

9. Композиция по любому из пп.5-8, где содержание указанного основного соединения составляет от 0,2 до 40 мас.ч. в пересчете на 1 мас.ч. указанного соединения общей формулы (1), указанной соли или указанного сольвата.

10. Композиция по любому из пп.1-9, где

кольцо А представляет собой группу, описываемую общей формулой (2) или (4);

R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (эта C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (эта C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу (эта C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу;

R₄ обозначает атом галогена или циклопропильную группу и

R₇ обозначает атом водорода или метильную группу.

11. Композиция по любому из пп.1-10, где указанным соединением общей формулы (1) является 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид.

12. Композиция по любому из пп.1-11, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый

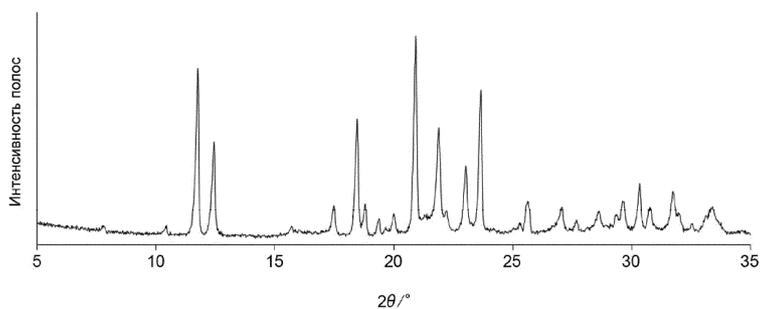
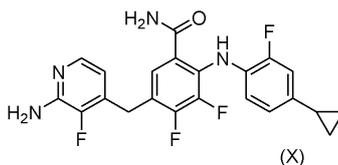
инертный наполнитель.

13. Композиция по любому из пп.1-12 в форме капсулы или таблетки.

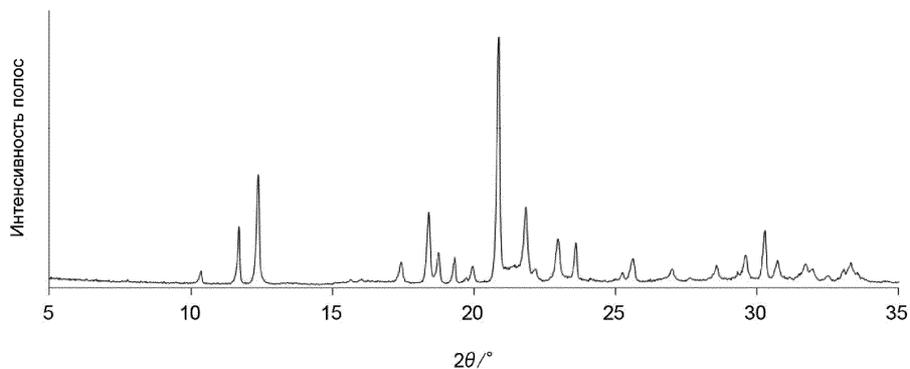
14. Способ получения композиции по любому из пп.1-13, включающий получение смеси, содержащей указанное соединение общей формулы (1), указанную соль или указанный сольват и указанное диспергирующее средство и/или указанное основное соединение.

15. Композиция, содержащая 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли, вместе с соединением, описываемым формулой (X), приведенной ниже, где содержание указанного соединения формулы (X) составляет 3,0 мас.% или менее в пересчете на содержание указанного 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, указанной соли или указанного сольвата:

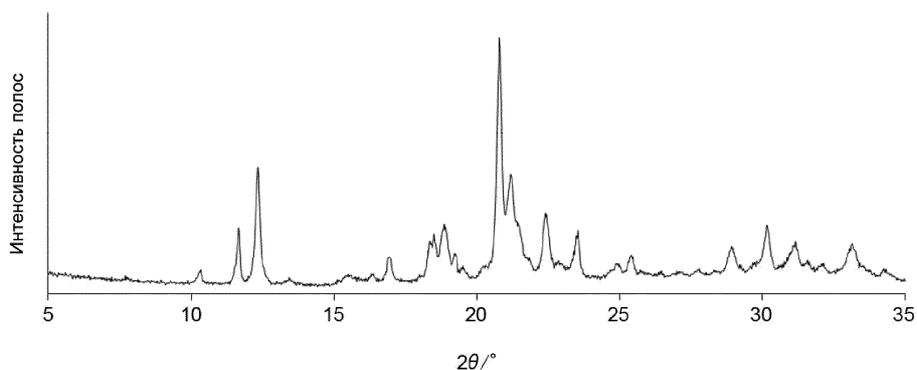
Химическая формула 5



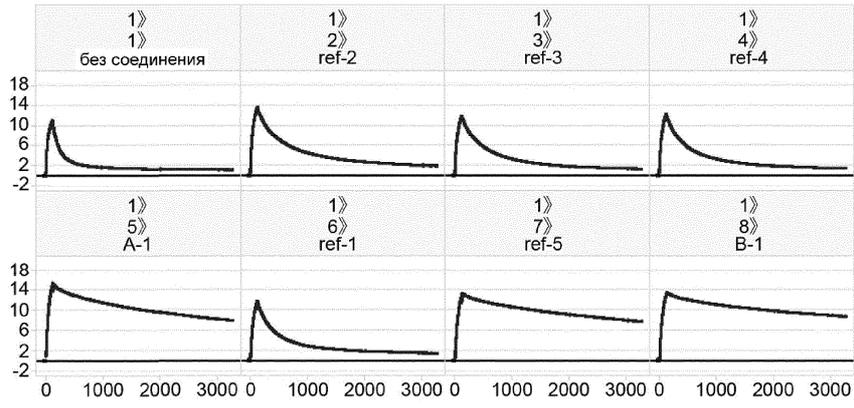
Фиг. 1



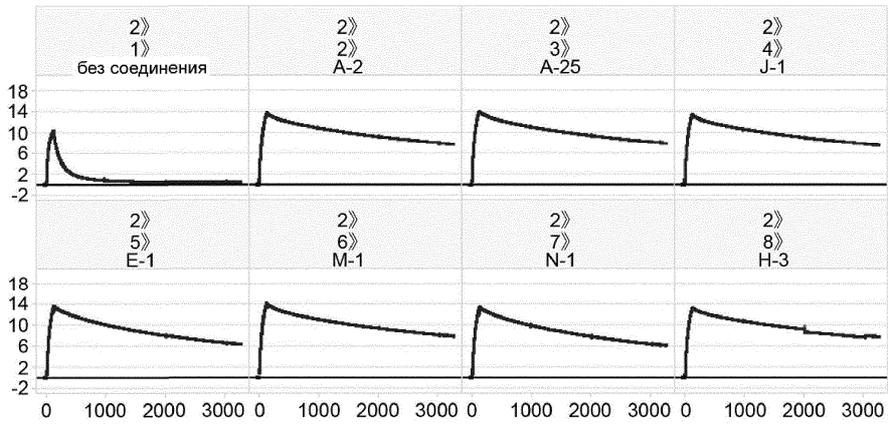
Фиг. 2



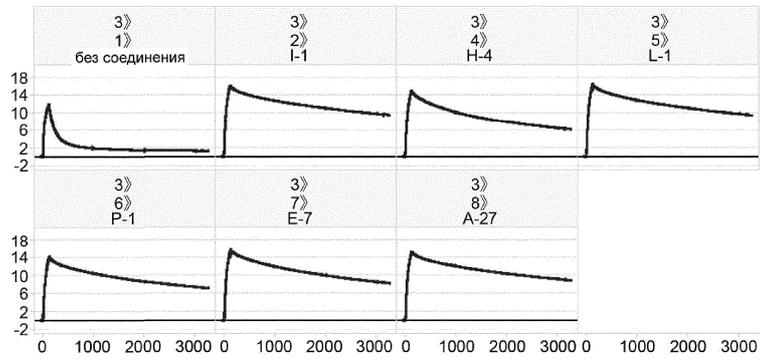
Фиг. 3



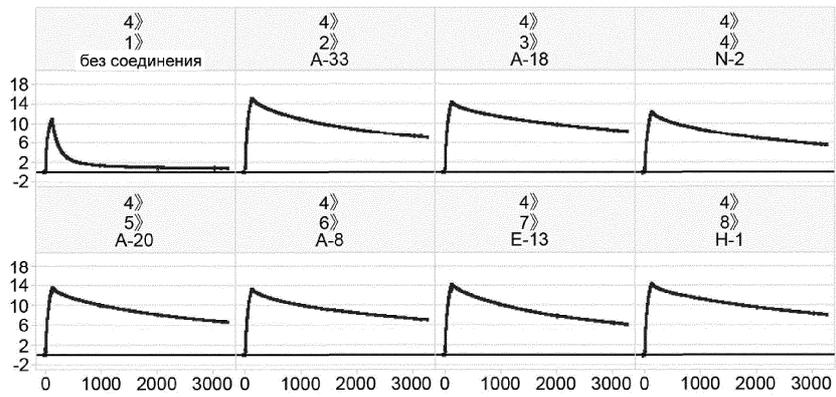
Фиг. 4



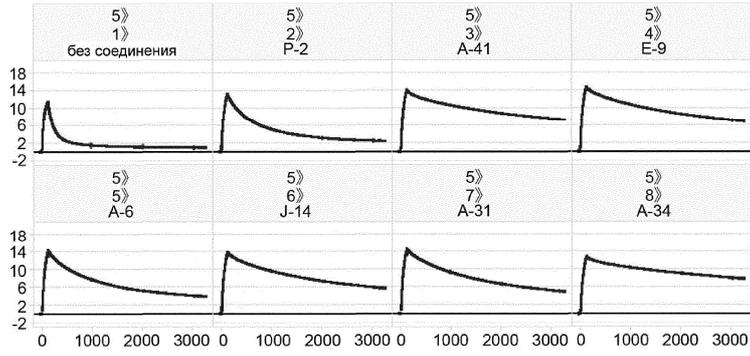
Фиг. 5



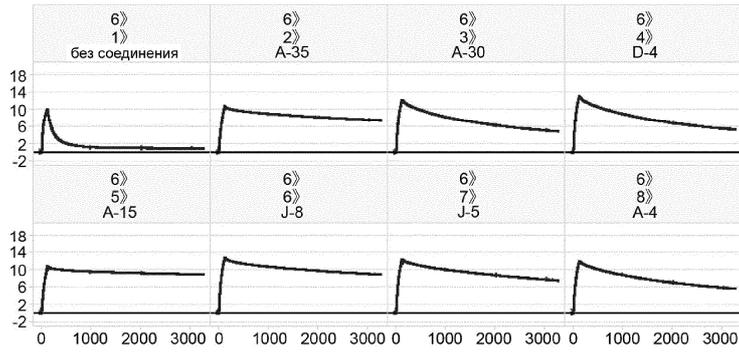
Фиг. 6



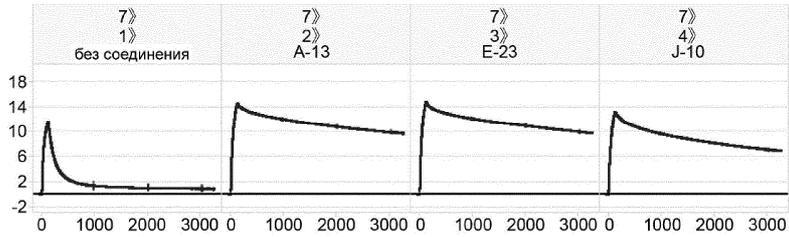
Фиг. 7



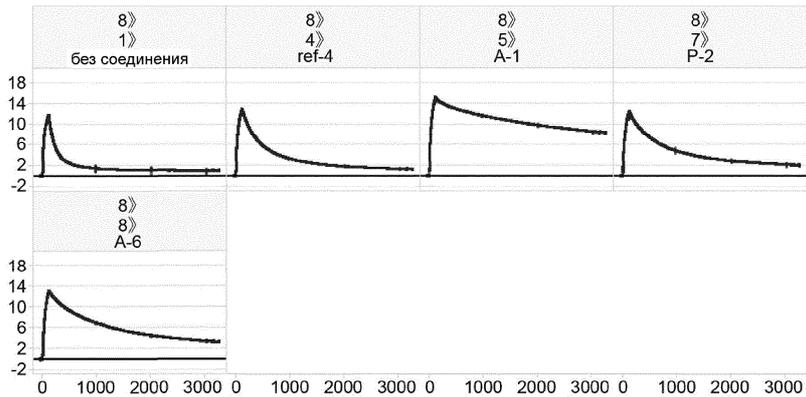
Фиг. 8



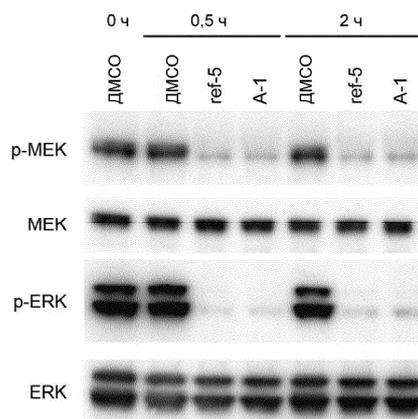
Фиг. 9



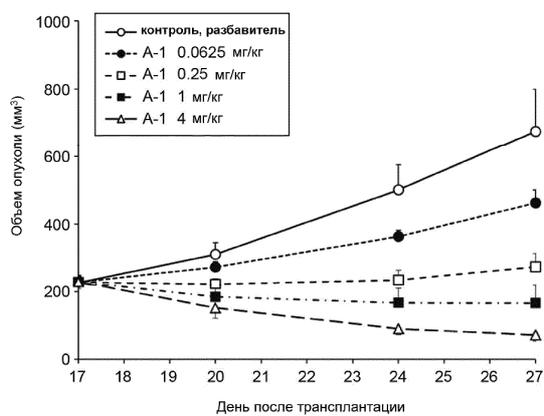
Фиг. 10



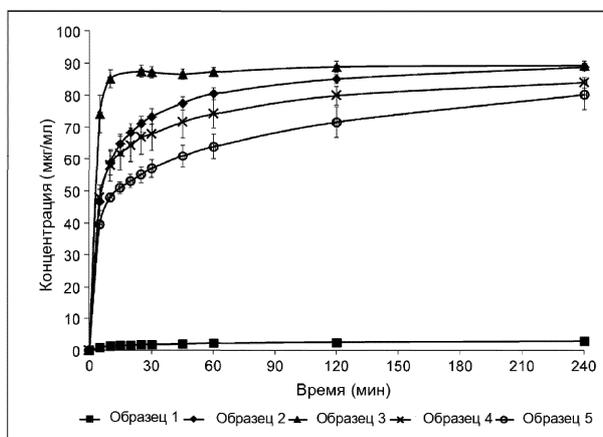
Фиг. 11



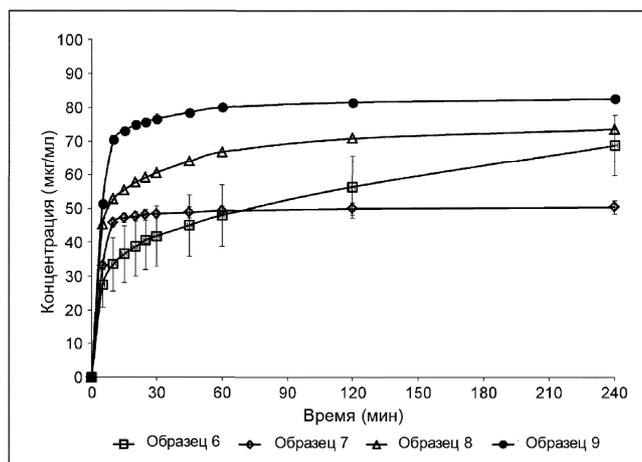
Фиг. 12



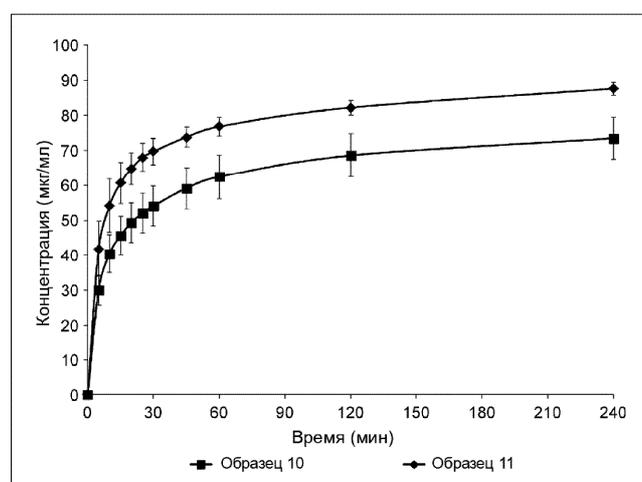
Фиг. 13



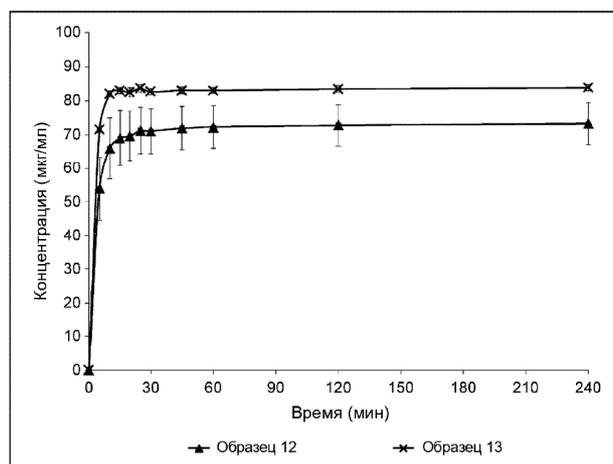
Фиг. 14



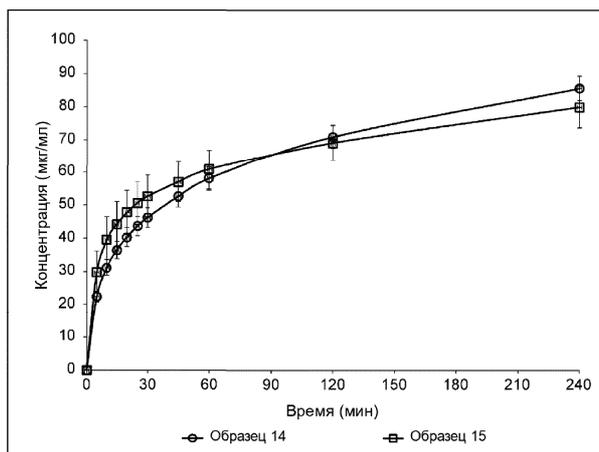
Фиг. 15



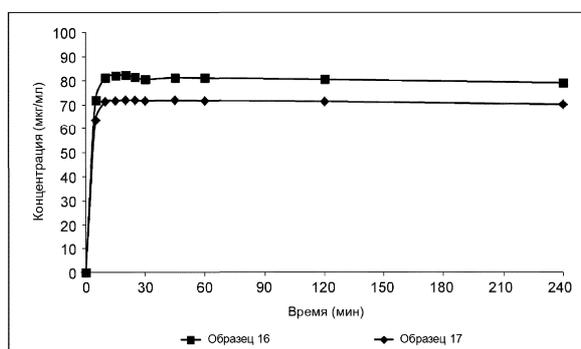
Фиг. 16



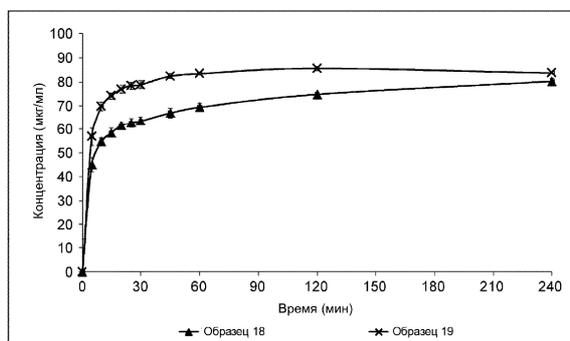
Фиг. 17



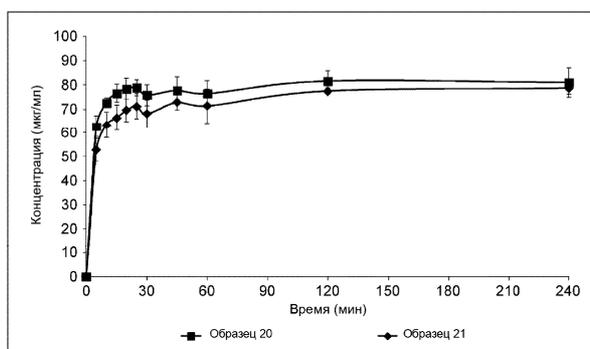
Фиг. 18



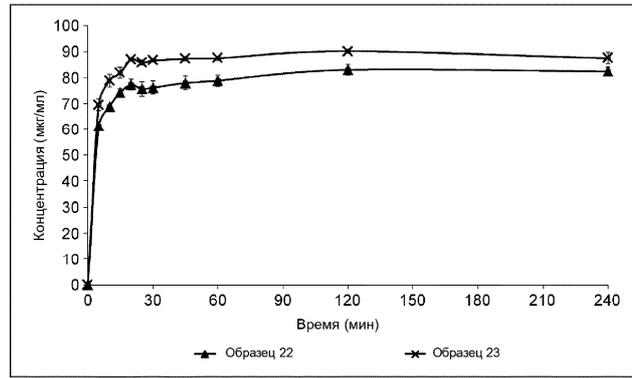
Фиг. 19



Фиг. 20



Фиг. 21



Фиг. 22

