

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047579

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.08

(21) Номер заявки
202292152

(22) Дата подачи заявки
2021.01.21

(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07C 307/10 (2006.01)
C07C 311/01 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 213/76 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ АРИЛАМИДА, ОБЛАДАЮЩЕЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(31) 2020-008757

(32) 2020.01.22

(33) JP

(43) 2022.10.06

(86) PCT/JP2021/002088

(87) WO 2021/149776 2021.07.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЧУГАИ СЕЙЯКУ КАБУСИКИ
КАЙСЯ (JP)

(72) Изобретатель:
Исикава Ёсиаки, Ватанабе Фумио,
Томидзава Масаки, Хада Кихито,
Хаттори Кадзуо, Кавасаки Кэнити,
Хёдо Икуми, Аоки Тосихиро (JP)

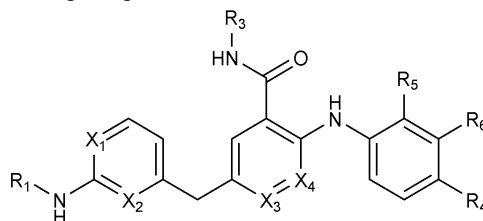
(74) Представитель:

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)

(56) JP-A-2007511614
JP-A-2016534027
JP-A-2012508203

LITO, Piro et al., "Disruption of CRAP-Mediated MEK Activation Is Required for Effective MEK Inhibition in KRAS Mutant Tumors", Cancer Cell, 12 May 2014, vol. 25, pp. 697-710 fig. 4, page 702, left column, lines 19-50

(57) В изобретении рассмотрены, например, соединения, описываемые общей формулой (6)



(6)

[в формуле X_1 , X_2 , X_3 и X_4 все независимо обозначают $-CR_2=$ или $-N=$, R_2 обозначает, например, атом галогена, R_1 обозначает, например, $-S(=O)_2-NH-R_8$, R_8 обозначает, например, C_1-C_6 -алкильную группу, R_3 обозначает, например, атом водорода, R_5 обозначает, например, атом галогена, R_6 обозначает, например, атом водорода и R_4 обозначает, например, циклопропильную группу] или их фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват соединения или соль. Соединения, соли и сольваты, описанные в настоящем изобретении, обладают высокой стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/MEK и их можно применять для лечения или предупреждения пролиферативных клеточных заболеваний, в частности раковых заболеваний.

B1

047579

047579

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производным ариламида, которые обладают стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/MEK и/или ингибирующей активностью по отношению к MEK, и которые применимы для лечения или предупреждения пролиферативных клеточных нарушений, в частности, раковых заболеваний, а также к средствам, стабилизирующим комплекс RAF/MEK, или средствам, ингибирующим MEK, содержащим в качестве активных ингредиентов такие производные ариламида.

Уровень техники

MEK (активированная митогеном протеинкиназакиназа) 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 MEK, которые были описаны, включают PD0325901, SH4987655, 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 MEK 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 SH5126766 (см. патентный документ 2 и непатентные документы 7 и 8), который известен не только, как ингибитор MEK, но и как средство, стабилизирующее комплекс RAF/MEK, обладает клинической эффективностью по отношению к немелкоклеточному раку легких с мутацией RAS (см. непатентный документ 9). Также сообщали, что SH5126766 стабилизирует комплекс RAF/MEK и ингибирует усиленное фосфорилирование MEK (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 MEK 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.

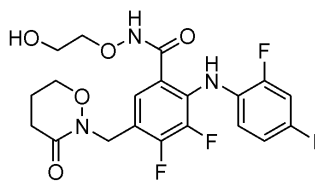
Некоторые средства, стабилизирующие комплекс RAF/MEK, или ингибиторы MEK, которые применимы для лечения или предупреждения пролиферативных клеточных нарушений (в частности, раковых заболеваний), являются известными, однако имеющиеся в настоящее время возможности все же не являются достаточными для удовлетворения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

Задачей настоящего изобретения является получение нового соединения, которое обладает стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/MEK и/или ингибирующей активностью по отношению к MEK, и которое применимо для лечения или предупреждения пролиферативного клеточного нарушения, в частности, рака, или нового средства, стабилизирующего комплекс RAF/MEK, или средства, ингибирующего MEK, которое применимо для лечения или предупреждения пролиферативного клеточного нарушения, в частности, рака.

Решение задачи.

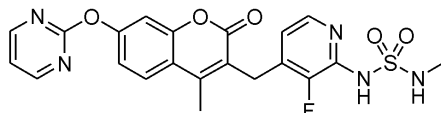
Для получения такого нового соединения авторы настоящего изобретения сосредоточили внимание на соединении SH4987655 (приведено ниже), общеизвестном ингибиторе MEK, и на соединении SH5126766 (приведено ниже), общеизвестном средстве, стабилизирующем комплекс RAF/MEK.

[Химическая формула 1]



CH4987655

[Химическая формула 2]



CH5126766

По сравнению с PD0325901, который является другим ингибитором MEK, в бесклеточной системе CH4987655 обладает такой же ингибирующей активностью по отношению к MEK, однако его отщепление от MEK происходит более медленно. Кроме того, в периферической крови макака-крабоеда CH4987655 обладает более существенной ингибирующей активностью по отношению к MEK (более низким значением IC₅₀), чем PD0325901, и обеспечивает более продолжительное ингибирование MEK. Полагают, что это происходит вследствие наличия в CH4987655 особого заместителя в положении 5' основной бензамидной цепи, заместитель содержит обладающий структурой 3-оксо-[1,2]оксазинана кольцевой фрагмент (см. публикацию *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, vol. 21, no. 6, p. 1795-1801).

CH5126766 и MEK образуют комплекс, который обладает особой структурой. Точнее, связывание CH5126766 с MEK вызывает смещение активационного сегмента MEK и это приводит к тому, что Asn221 Ser222, содержащиеся в MEK, находятся в положениях, которые по пространственному расположению отличаются от их положений в случае связывания PD0325089 (энантиомер PD0325901). В образовавшемся комплексе сульфамидная группа, содержащаяся в CH5126766, участвует в образовании непосредственной водородной связи с Asn221, содержащейся и MEK, и образующейся с участием воды водородной связи с Ser222. Поскольку Ser222 является одной из двух аминокислот, которые фосфорилируются с помощью RAF, полагают, что стабилизирующее воздействие CH5126766 на комплекс RAF/MEK и его ингибирующее воздействие на усиленное фосфорилирование MEK (активация обратной связи пути передачи сигнала MAPK) являются следствием структуры комплекса (см. публикацию *Cancer Cell.* 2014, vol. 25, no. 5, p. 697-710 (непатентный документ 8)).

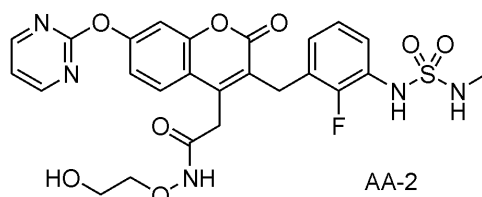
Связывание CH4987655 с MEK приводит к обеспечению пространственного расположения Asn221 и Ser222, которое является сходным со случаем, когда происходит связывание CH5126766. CH4987655 также является сходным с CH5126766, поскольку он взаимодействует с Asn221. CH4987655 обладает ингибирующим воздействием, хотя и слабым, на усиленное фосфорилирование MEK и полагают, что это является следствием структуры комплекса (см. публикацию *Cancer Cell.* 2014, vol. 25, no. 5, p. 697-710 (непатентный документ 8)).

CH4987655 отличается от CH5126766 тем, что он удален от Ser222 и не взаимодействует с ней. CH4987655 также отличается тем, что его взаимодействие с Asn221 является слабым взаимодействием, опосредуемым наличием обладающего структурой 3-оксо-[1,2]оксазинана кольцевого фрагмента. В отличие от других ингибиторов MEK, таких как CH4987655 и PD0325901, CH5126766 не взаимодействует с Lys97.

На основании описанного выше анализа авторы настоящего изобретения сформулировали два приведенных ниже предположения. (Предположение 1): если в CH5126766 ввести химический структурный фрагмент, способный образовывать водородную связь с Lys97, то соединение может приобрести такую же ингибирующую активность по отношению к MEK, как CH4987655, и при этом сохранить характерную для CH5126766 стабилизирующую активность по отношению к комплексу RAF/MEK и его ингибирующую активность по отношению к усиленному фосфорилированию MEK (активация обратной связи пути передачи сигнала MAPK). (Предположение 2): если в CH4987655 ввести химический структурный фрагмент, способный образовывать сильные водородные связи с Asn221 и Ser222, то соединение может приобрести такую же стабилизирующую активность по отношению к комплексу RAF/MEK и ингибирующую активность по отношению к усиленному фосфорилированию MEK (активация обратной связи пути передачи сигнала MAPK), как CH5126766, и при этом сохранить характерную для CH4987655, ингибирующую активность по отношению к MEK.

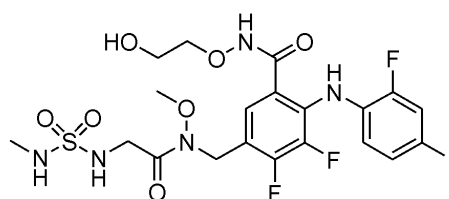
В комплексе MEK с CH4987655 обладающий структурой гидроксамата фрагмент, содержащийся в CH4987655, взаимодействует с Lys97, содержащейся в MEK. Поэтому, основываясь на предположении 1, авторы настоящего изобретения получили соединение AA-2, приведенное ниже, которое обладает структурой CH5126766, и содержит заместитель, обладающий структурой гидроксамата.

[Химическая формула 3]



В комплексе МЕК с СН5126766 обладающий структурой сульфида фрагмент, содержащийся в СН5126766, взаимодействует с Asn221 и Ser222, содержащимися в МЕК. Поэтому, основываясь на предположении 2, авторы настоящего изобретения получили соединение АА-1, приведенное ниже, которое содержит обладающий структурой сульфида фрагмент, введенный в конец структуры, соответствующий положению 5' боковой цепи СН4987655.

[Химическая формула 4]



Ингибирующую активность по отношению к МЕК1 (IC_{50}), ингибирующую активность по отношению к BRAF (IC_{50}), ингибирующую активность по отношению к росту НСТ-116 (IC_{50}) и/или ингибирующую активность по отношению к росту Colo-205 (IC_{50}) соединения АА-2 и соединения АА-1 определяли по методике, описанной ниже в примере исследования 3, 4 или 5 (клетки НСТ-116 и Colo-205 получали от фирмы ATCC). Результаты приведены в представленной ниже табл. 1. Клетки НСТ-116 и Colo-205 представляют собой раковые клетки человека с мутациями RAS и BRAF соответственно.

Таблица 1

Соединение №	МЕК1, IC_{50} (нМ)	BRAF, IC_{50} (нМ)	НСТ-116, IC_{50} (нМ)	Colo-205, IC_{50} (нМ)
АА-2	> 8000	2200	45000	НО
АА-1	21	3	2	0,4

НО: не определяли.

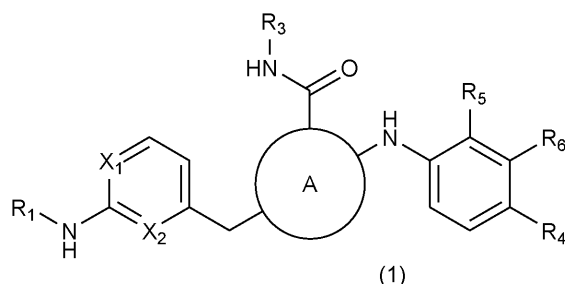
Как видно из таблицы 1, соединение АА-2 не обладает необходимым профилем. С другой стороны, соединение АА-1, обладает существенной ингибирующей активностью по отношению к МЕК1, ингибирующей активностью по отношению к BRAF, ингибирующей активностью по отношению к росту НСТ-116 и ингибирующей активностью по отношению к росту Colo-205.

Авторы настоящего изобретения провели тщательное исследование с использованием соединения АА-1 в качестве основного соединения и обнаружили, что конкретные производные ариламида 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.

Настоящее изобретение относится к соединениям, солям или сольватам, соответствующим параграфам (А1)-(А6), приведенным ниже.

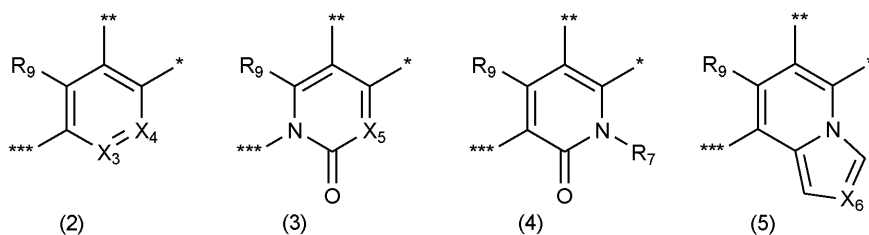
(А1) Соединение, описываемое общей формулой (1), приведенной ниже или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли

[Химическая формула 5]



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 6]



X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 и X_6 все независимо обозначают $-CR_2=$ или $-N=$;

R_2 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1-C_6 -алкильную группу;

R_1 обозначает $-S(=O)_2-NH-R_8$ или $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 обозначает атом водорода, C_1-C_6 -алкильную группу (C_1-C_6 -алкильная группа обязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой, C_1-C_6 -алкоксигруппой, C_3-C_6 -циклоалкильной группой или C_3-C_6 -гетероциклоалкильной группой), моноциклическую или бициклическую C_3-C_6 -циклоалкильную группу (C_3-C_6 -циклоалкильная группа обязательно замещена C_1-C_6 -алкильной группой или C_1-C_6 -алкоксигруппой), или моноциклическую или бициклическую C_3-C_6 -гетероциклоалкильную группу;

R_3 обозначает атом водорода, C_1-C_6 -алкильную группу (C_1-C_6 -алкильная группа обязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_1-C_6 -алкоксигруппой), C_3-C_6 -циклоалкильную группу (C_3-C_6 -циклоалкильная группа обязательно замещена атомом галогена или C_1-C_6 -алкильной группой) или C_1-C_6 -алкоксигруппу (C_1-C_6 -алкоксигруппа обязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_1-C_6 -алкоксигруппой);

R_5 обозначает атом галогена или C_1-C_6 -алкильную группу;

R_6 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1-C_6 -алкильную группу и R_4 обозначает атом водорода, атом галогена, C_1-C_6 -алкильную группу, C_2-C_7 -алкенильную группу, C_2-C_7 -алкинильную группу, C_3-C_6 -циклоалкильную группу или C_1-C_6 -алкилтиогруппу, или R_6 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ненасыщенное 5-членное гетероциклическое кольцо;

R_7 обозначает атом водорода или C_1-C_6 -алкильную группу; и

R_9 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1-C_6 -алкильную группу.

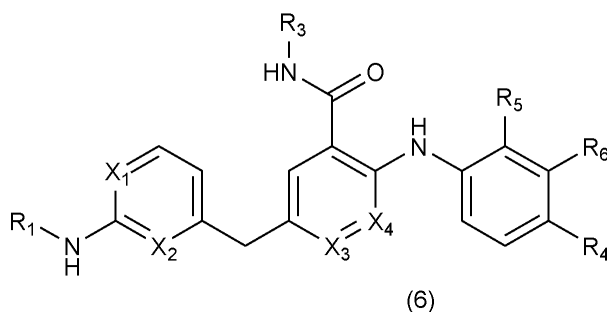
(A2) Соединение, соль или сольват, соответствующий параграфу (A1), в котором: кольцо А представляет собой группу, описываемую общей формулой (2) или (4);

R_8 обозначает атом водорода, C_1-C_6 -алкильную группу (C_1-C_6 -алкильная группа обязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_1-C_6 -алкоксигруппой) или моноциклическую C_3-C_6 -циклоалкильную группу (C_3-C_6 -циклоалкильная группа обязательно замещена C_1-C_6 -алкильной группой); R_3 обозначает атом водорода, C_1-C_6 -алкильную группу, C_3-C_6 -циклоалкильную группу или C_1-C_6 -алкоксигруппу (C_1-C_6 -алкоксигруппа обязательно замещена гидроксигруппой);

R_6 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1-C_6 -алкильную группу и R_4 обозначает атом галогена или циклопропильную группу; и R_7 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 7]



в которой X_1, X_2, X_3 и X_4 все независимо обозначают $-CR_2=$ или $-N=$;

R_2 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1-C_6 -алкильную группу;

R_1 обозначает $-S(=O)_2-NH-R_8$ или $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 обозначает атом водорода, C_1-C_6 -алкильную группу (C_1-C_6 -алкильная группа обязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_1-C_6 -алкоксигруппой) или моноциклическую C_3-C_6 -циклоалкильную группу (C_3-C_6 -циклоалкильная группа обязательно замещена C_1-C_6 -алкильной группой);

R_3 обозначает атом водорода, C_1-C_6 -алкильную группу, C_3-C_6 -циклоалкильную группу или C_1-C_6 -алкоксигруппу (C_1-C_6 -алкоксигруппа обязательно замещена гидроксигруппой);

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

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 (C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (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 (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 (C₁-C₄-алкильная группа необязательно замещена атомом фтора или C₁-C₄-алкоксигруппой) или циклопропильную группу (циклопропильная группа необязательно замещена C₁-C₄-алкильной группой);

R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₄-алкильную группу, циклопропильную группу или C₁-C₄-алкоксигруппу (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;

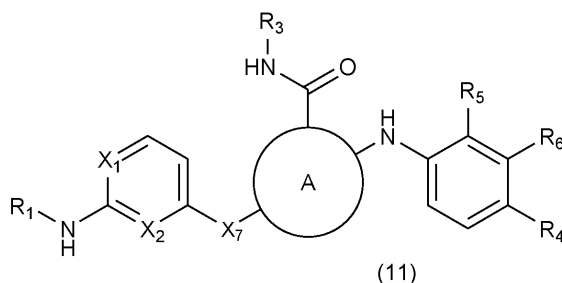
R₃ обозначает атом водорода или циклопропильную группу; R₅ обозначает атом фтора; и

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

Настоящее изобретение также относится к средствам, соответствующим параграфам (A7)-(A10), приведенным ниже. Соединения, соли или сольваты, соответствующие параграфу (A7), приведенному ниже, включают соединения, соли или сольваты, соответствующие параграфам (A1)-(A6).

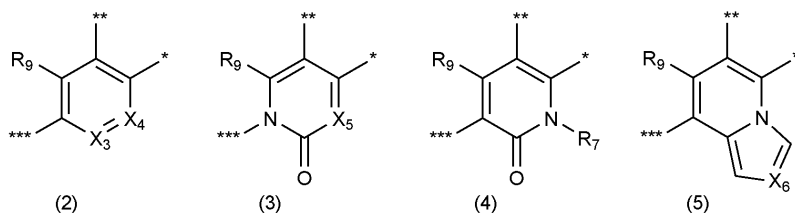
(A7) Средство, стабилизирующее комплекс RAF/МЕК, содержащее в качестве активного ингредиента соединение, описываемое общей формулой (11), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли

[Химическая формула 8]



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

[Химическая формула 9]



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 (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 (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 (C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкильной группой) или C₁-C₆-алкоксигруппу (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 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.

(A8) Средство, стабилизирующее комплекс RAF/MEK, соответствующее параграфу (A7), в котором: кольцо А представляет собой группу, описываемую общей формулой (2) или (4);

X₇ обозначает -CH₂-;

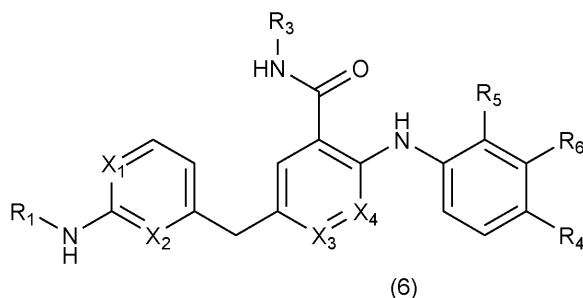
R₈ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой); R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкоксигруппу (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; и R₇ обозначает атом водорода или метильную группу.

(A9) Средство, стабилизирующее комплекс RAF/MEK, соответствующее параграфу (A7), где соединением, описываемым общей формулой (11), является соединение, описываемое общей формулой (6), приведенной ниже

[Химическая формула 10]



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 (C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (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 (C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R₅ обозначает атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу; и R₆ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу и R₄ обозначает атом галогена или циклопропильную группу.

(A10) Средство, стабилизирующее комплекс RAF/MEK, соответствующее любому из параграфов (A7) - (A9), в котором: R₂ обозначает атом водорода или атом галогена;

R₈ обозначает C₁-C₆-алкильную группу (C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкоксигруппой) или моноциклическую C₃-C₆-циклоалкильную группу (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 (C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R₅ обозначает атом галогена; и

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

Настоящее изобретение также относится к соединениям, солям или сольватам, соответствующим, параграфам (A11)-(A15), приведенным ниже. Соединения, соли или сольваты, соответствующие параграфу (A7), включают соединения, соли или сольваты, соответствующие параграфам (A11)-(A15), приведенным ниже.

(A11) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый

сольват указанного соединения или соли, указанное соединение выбрано из числа следующих:

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 Е-9),
3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(оксан-4-илсульфониламино)фенил]метил]бензамид (соединение Е-23),
2-[4-(дифторметилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение Н-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-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).

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

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

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).

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

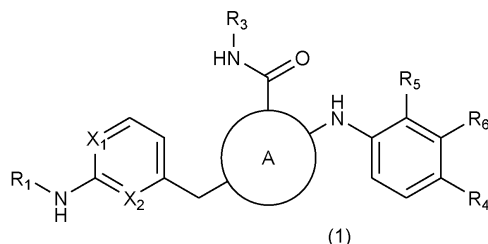
(A15) 2-(4-Циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-1) или его калиевая соль, или его фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли.

Соединения, соли или сольваты, соответствующие параграфам (A1)-(A15), 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 настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (A1)-(A15). Кроме того, настоящее изобретение относится к терапевтическому или профилактическому средству, предназначенному для пролиферативного клеточного нарушения, в частности, рака, средство содержит в качестве активного ингредиента соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (A1)-(A15).

Настоящее изобретение также относится к соединениям, солям или сольватам, соответствующим параграфам (B1)-(B3), приведенным ниже, и к средству, соответствующему параграфу (B4) приведенному ниже.

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

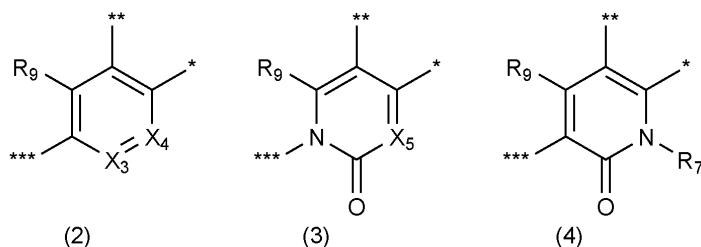
[Химическая формула 11]



(1)

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 12]



(2)

(3)

(4)

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 (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 (C₃-C₆-циклоалкильная группа обязательно 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 числа следующих:

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-(этилсульфониламино)-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).

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

(+/-)-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),
 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-(этилсульфониламино)-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),
 1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метокси-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение Р-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 Р-6).

(B4) Средство, ингибирующее MEK, содержащее в качестве активного ингредиента соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (B1)-(B3).

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 RAS). Поэтому настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (B1)-(B3). Кроме того, настоящее изобретение относится к терапевтическому или профилактическому средству, предназначенному для пролиферативного клеточного нарушения, в частности, рака, средство содержит в качестве активного ингредиента соединение, соль или сольват, соответствующий любому из параграфов (B1)-(B3).

Преимущества настоящего изобретения

В соответствии с настоящим изобретением получены новые соединения, которые обладают стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/MEK и/или ингибирующей активностью по отношению к MEK, и они применимы для лечения или предупреждения пролиферативных клеточных нарушений, в частности, раковых заболеваний, или новые средства, стабилизирующие комплекс RAF/MEK, или средства, ингибирующие MEK, которые применимы для лечения или предупреждения пролиферативных клеточных нарушений, в частности, раковых заболеваний.

Краткое описание чертежей

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. 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, А-1, ref-1, ref-5 или В-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 (А-2, А-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 А-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 (А-33, А-18, N-2, А-20, А-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.

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, изопротильную, 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 обладающую линейной или разветвленной цепью алкенильную группу, 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 обладающую линейной или разветвленной цепью алкинильную группу, 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 алкилокси-группу, содержащую обладающую линейной или разветвленной цепью алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу, изо-пропоксигруппу, н-бутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, н-пентоксигруппу и н-гексоксигруппу.

При использовании в настоящем изобретении термин " C_1 - C_6 -алкилтиогруппа" означает алкилтио-группу, содержащую обладающую линейной или разветвленной цепью алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают метилтиогруппу, этилтиогруппу, н-пропилтиогруппу, изопротилтиогруппу, 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 морфолинильную группы. Примеры бициклических групп включают оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ильную и азабицикло[2.1.1]гексанильную группы.

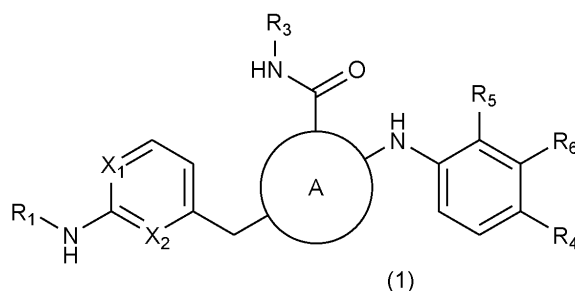
При использовании в настоящем изобретении термин "ненасыщенное 5-членное гетероциклическое кольцо" означает ненасыщенное 5-членное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из числа атомов азота, кислорода и серы. Примеры включают фуран, тиофен, пиррол, имидазол и тиазол.

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 щелочноземельных 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.

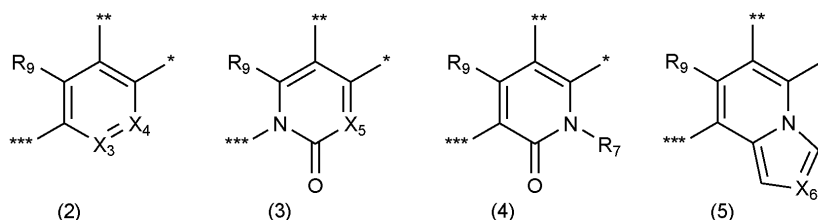
Первым объектом настоящего изобретения является соединение, описываемое общей формулой (1), приведенной ниже или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли

[Химическая формула 13]



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

[Химическая формула 14]



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 (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 (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 (C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкильной группой) или C₁-C₆-алкоксигруппу (C₁-C₆-алкоксигруппа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой);

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

R_6 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу и R_4 обозначает атом водорода, атом галогена, C_1 - C_6 -алкильную группу, C_2 - C_7 -алкенильную группу, C_2 - C_7 -алкинильную группу, C_3 - C_6 -циклоалкильную группу или C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, или R_6 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют ненасыщенное 5-членное гетероциклическое кольцо;

R_7 обозначает атом водорода или C_1 - C_6 -алкильную группу; и

R_9 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу.

Соединения, соли или сольваты, соответствующие первому объекту, обладают высокой стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/МЕК 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 МЕК и такие соединения, соли или сольваты также являются подходящими в случае раковых заболеваний с мутацией RAS.

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

R_2 предпочтительно обозначает атом водорода или галогена, более предпочтительно атом водорода или фтора, и еще более предпочтительно атом фтора.

R_1 предпочтительно обозначает $-S(=O)_2-NH-R_8$.

R_8 предпочтительно обозначает атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную группу (C_1 - C_6 -алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_1 - C_6 -алкоксигруппой) или моноциклическую C_3 - C_6 -циклоалкильную группу (C_3 - C_6 -циклоалкильная группа необязательно замещена C_1 - C_6 -алкильной группой), более предпочтительно C_1 - C_6 -алкильную группу (C_1 - C_6 -алкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C_1 - C_6 -алкоксигруппой) или моноциклическую C_3 - C_6 -циклоалкильную группу (C_3 - C_6 -циклоалкильная группа необязательно замещена C_1 - C_6 -алкильной группой), более предпочтительно C_1 - C_4 -алкильную группу (C_1 - C_4 -алкильная группа необязательно замещена атомом фтора или C_1 - C_4 -алкоксигруппой) или циклопропильную группу (циклопропильная группа необязательно замещена C_1 - C_4 -алкильной группой) и еще более предпочтительно C_1 - C_4 -алкильную группу.

R_3 предпочтительно обозначает атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную группу, C_3 - C_6 -циклоалкильную группу или C_1 - C_6 -алкоксигруппу (C_1 - C_6 -алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой), более предпочтительно атом водорода, C_1 - C_4 -алкильную группу, циклопропильную группу или C_1 - C_4 -алкоксигруппу (C_1 - C_4 -алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой), и еще более предпочтительно атом водорода или циклопропильную группу.

R_5 предпочтительно обозначает атом галогена и более предпочтительно атом фтора.

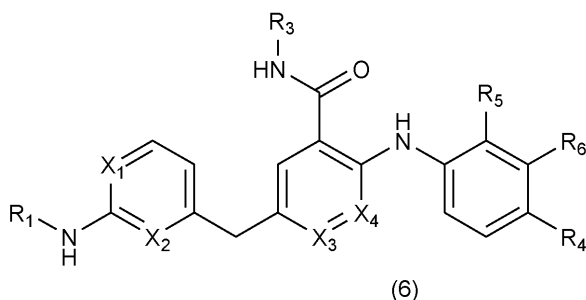
R_6 предпочтительно обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу и более предпочтительно атом водорода.

R_4 предпочтительно обозначает атом водорода или циклопропильную группу, и более предпочтительно атом йода или циклопропильную группу.

R_7 предпочтительно обозначает атом водорода или метильную группу.

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

[Химическая формула 15]



в которой X_1 , X_2 , X_3 и X_4 все независимо обозначают $-CR_2=$ или $-N=$;

R_2 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу;

R_1 обозначает $-S(=O)_2-NH-R_8$ или $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 обозначает атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную группу (C_1 - C_6 -алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_1 - C_6 -алкоксигруппой) или моноциклическую C_3 - C_6 -циклоалкильную группу (C_3 - C_6 -циклоалкильная группа необязательно замещена C_1 - C_6 -алкильной группой);

R_3 обозначает атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную группу, C_3 - C_6 -циклоалкильную группу или C_1 - C_6 -алкоксигруппу (C_1 - C_6 -алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R_5 обозначает атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу; и

R_6 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу и R_4 обозначает атом га-

логена 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-метоксизтилсульфамоиламино)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 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-(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-(метилсульфамонламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-8),
 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамонламино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-10),
 5-[[2-(этилсульфамонламино)-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-(метилсульфамонламино)пиридин-4-ил]метил]пиридин-4-карбоксамид (соединение L-1),
 5-(2-фтор-4-йоданилино)-8-[[3-фтор-2-(метилсульфамонламино)пиридин-4-ил]метил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксамид (соединение M-1),
 5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамонламино)пиридин-4-ил]метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение N-1),
 5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(пропилсульфамонламино)пиридин-4-ил]метил]-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение N-2),
 4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-(метилсульфамонламино)пиридин-4-ил]метил]-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-1), и
 1-[[2-(этилсульфонламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-2).

Из числа этих соединений

N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамонламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-2),
 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамонламино)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-(метилсульфамонламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-1),
 N-циклопропил-5-[[2-(этилсульфамонламино)-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-фторэтилсульфамонламино)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 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)

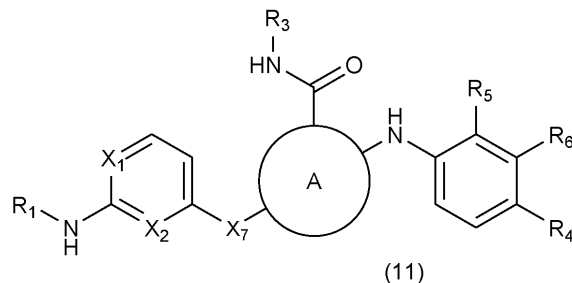
являются предпочтительными в отношении, например, ингибирующей активности по отношению к MEK, ингибирующей активности по отношению к RAF, ингибирующей активности по отношению к пролиферации клеток и/или метаболической стабильности, причем N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение 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 (соединения А-1), которая является предпочтительной, является, например, натриевая соль или калиевая соль.

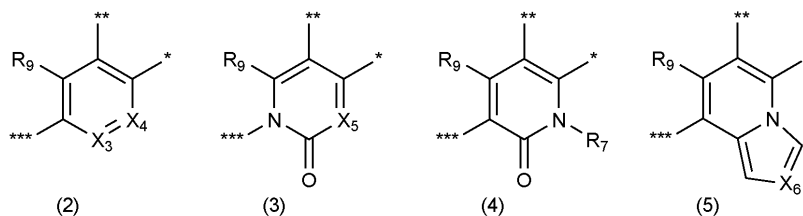
Вторым объектом настоящего изобретения является средство, стабилизирующее комплекс RAF/MEK, содержащее в качестве активного ингредиента соединение, описываемое общей формулой (11), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли

[Химическая формула 16]



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 17]



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 (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 (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 (C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C₁-C₆-алкильной группой) или C₁-C₆-алкоксигруппу (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 и R₄ обозначает атом водорода, атом галогена, C₁-C₆-алкильную группу, C₂-C₇-алкенильную группу, C₂-C₇-алкильную группу, C₃-C₆-циклоалкильную группу или C₁-C₆-алкильную группу, и 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 RAS.

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-.

R_1 предпочтительно обозначает $-S(=O)_2-NH-R_8$.

R_8 предпочтительно обозначает атом водорода, C_1-C_6 -алкильную группу (C_1-C_6 -алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_1-C_6 -алкоксигруппой) или моноциклическую C_3-C_6 -циклоалкильную группу (C_3-C_6 -циклоалкильная группа необязательно замещена C_1-C_6 -алкильной группой), более предпочтительно C_1-C_6 -алкильную группу (C_1-C_6 -алкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C_1-C_6 -алкоксигруппой) или моноциклическую C_3-C_6 -циклоалкильную группу (C_3-C_6 -циклоалкильная группа необязательно замещена C_1-C_6 -алкильной группой), более предпочтительно C_1-C_4 -алкильную группу (C_1-C_4 -алкильная группа необязательно замещена атомом фтора или C_1-C_4 -алкоксигруппой) или циклопропильную группу (циклопропильная группа необязательно замещена C_1-C_4 -алкильной группой) и еще более предпочтительно C_1-C_4 -алкильную группу.

R_3 предпочтительно обозначает атом водорода, C_1-C_6 -алкильную группу, C_3-C_6 -циклоалкильную группу или C_1-C_6 -алкоксигруппу (C_1-C_6 -алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой), более предпочтительно атом водорода, C_1-C_4 -алкильную группу, циклопропильную группу или C_1-C_4 -алкоксигруппу (C_1-C_4 -алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой), и еще более предпочтительно атом водорода или циклопропильную группу.

R_5 предпочтительно обозначает атом галогена или C_1-C_6 -алкильную группу, более предпочтительно атом галогена и еще более предпочтительно атом фтора.

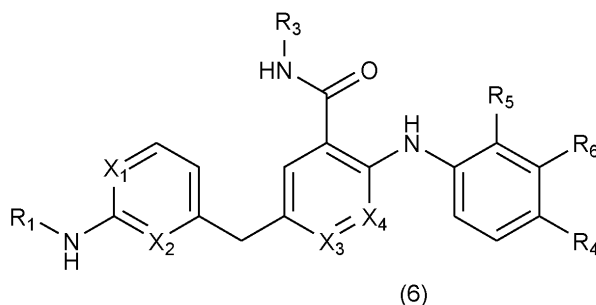
R_6 предпочтительно обозначает атом водорода, атом галогена или C_1-C_6 -алкильную группу, и более предпочтительно атом водорода.

R_4 предпочтительно обозначает атом галогена или циклопропильную группу, и более предпочтительно атом йода или циклопропильную группу.

R_7 обозначает предпочтительно атом водорода или метильную группу.

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

[Химическая формула 18]



в которой X_1 , X_2 , X_3 и X_4 все независимо обозначают $-CR_2=$ или $-N=$;

R_2 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1-C_6 -алкильную группу;

R_1 обозначает $-S(=O)_2-NH-R_8$ или $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 обозначает атом водорода, C_1-C_6 -алкильную группу (C_1-C_6 -алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_1-C_6 -алкоксигруппой) или моноциклическую C_3-C_6 -циклоалкильную группу (C_3-C_6 -циклоалкильная группа необязательно замещена C_1-C_6 -алкильной группой);

R_3 обозначает атом водорода, C_1-C_6 -алкильную группу, C_3-C_6 -циклоалкильную группу или C_1-C_6 -алкоксигруппу (C_1-C_6 -алкоксигруппа необязательно замещена гидроксигруппой);

R_5 обозначает атом галогена или C_1-C_6 -алкильную группу; и

R_6 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1-C_6 -алкильную группу и R_4 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 Е-9),
3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(оксан-4-илсульфониламино)фенил]метил]бензамид (соединение Е-23),
2-[4-(диформетилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение Н-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-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-(этилсульфоамино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение P-2).

Из числа этих соединений

N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-2),
2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоамино)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-(метилсульфамоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-1),
N-циклопропил-5-[[2-(этилсульфамоамино)-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-фторэтилсульфамоамино)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-(метилсульфамоамино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-метилпропан-2-ил)оксибензамид (соединение A-8),
3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоамино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид (соединение A-13),
3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-25),
5-[[2-(циклопропилсульфамоамино)-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-илсульфамоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-31),
3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-33),
3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метилпропилсульфамоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-34),
3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(1-метилциклобутил)сульфамоамино]пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение A-35),

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоилаго)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-41),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоилаго)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-гидроксиэтокси)бензамид (соединение В-1),
 5-[[3-(этилсульфонилаго)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид (соединение D-4),
 5-[[3-(этилсульфонилаго)-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-(метилсульфамоилаго)фенил]метил]бензамид (соединение E-7),
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонилаго)фенил]метил]бензамид (соединение E-13),
 4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоилаго)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение I-1), и
 N-циклопропил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоилаго)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение J-5)

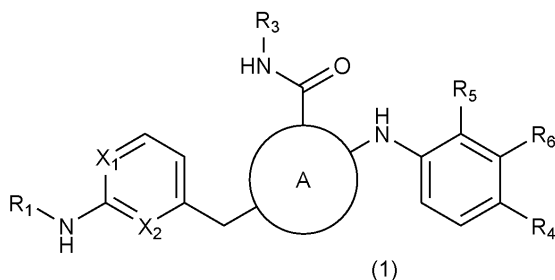
являются предпочтительными в отношении, например, ингибирующей активности по отношению к MEK, ингибирующей активности по отношению к RAF, ингибирующей активности по отношению к пролиферации клеток и/или метаболической стабильности, причем:

N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоилаго)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-2),
 2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоилаго)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-(метилсульфамоилаго)пиридин-4-ил]метил]бензамид (соединение А-1)
 являются более предпочтительными, и
 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоилаго)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-(метилсульфамоилаго)пиридин-4-ил]метил]бензамида (соединения А-1), которая является предпочтительной, является, например, натриевая соль или калиевая соль.

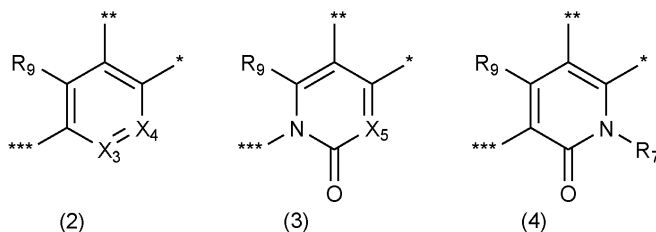
Третьим объектом настоящего изобретения является соединение, описываемое общей формулой (1), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанного соединения или соли

[Химическая формула 19]



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

[Химическая формула 20]



X_1, X_2, X_3, X_4 и X_5 все независимо обозначают $-CR_2=$ или $-N=$;

R_2 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1-C_4 -алкильную группу;

R_1 обозначает $-S(=O)_2-NH-R_8$ или $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 обозначает C_1-C_4 -алкильную группу (C_1-C_4 -алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой, C_1-C_4 -алкоксигруппой, C_3-C_6 -циклоалкильной группой или C_3-C_6 -гетероциклоалкильной группой) или C_3-C_6 -циклоалкильную группу (C_3-C_6 -циклоалкильная группа необязательно замещена C_1-C_4 -алкильной группой);

R_3 обозначает атом водорода, C_3-C_6 -циклоалкильную группу или C_1-C_6 -алкоксигруппу;

R_5 обозначает атом галогена;

R_6 обозначает атом водорода и R_4 обозначает атом галогена или C_3-C_6 -циклоалкильную группу;

R_7 обозначает C_1-C_4 -алкильную группу; и

R_9 обозначает атом водорода.

Четвертым объектом настоящего изобретения является средство, ингибирующее активность МЕК, содержащее в качестве активного ингредиента такое соединение, соль или сольват.

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

Ниже приведены примеры соединений, соответствующих третьему или четвертому объекту, 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-(этилсульфониламино)-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).

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

Вос: трет-бутоксикарбонил.

СОМУ: (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноорфоинокарбенийгексафторфосфат.

ДБУ: диазабициклоундецен.

ДЦК: N,N'-дициклогексилкарбодимид.

ДХМ: дихлорметан.

ДИПЭА: N,N-диизопропилэтиламин.

ДМА: N,N-диметилацетамид.

ДМФ: N,N-диметилформаид.

ДМСО: диметилсульфоксид.

ЭДК: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид.

ЭДК-НСI: 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимидгидрохлорид.

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-бутилдиметилсилл.

ТФК: трифторуксусная кислота.

ТГФ: тетрагидрофуран.

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

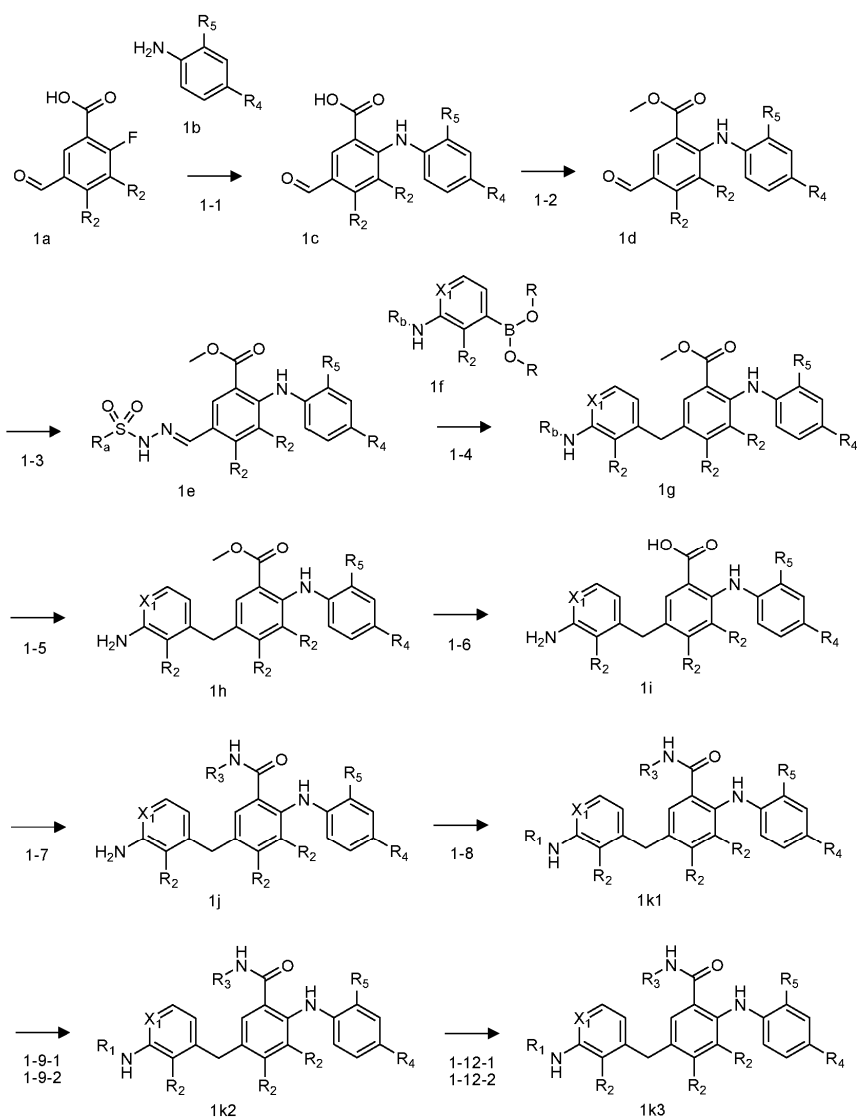
Ниже описаны примеры предпочтительных методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Определения для X₁, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₇ являются такими же, как приведенные выше, если из контекста не следует иное. R_a обозначает, например, 4-метилфенильную группу или 2-нитрофенильную группу,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

Общая методика получения 1.

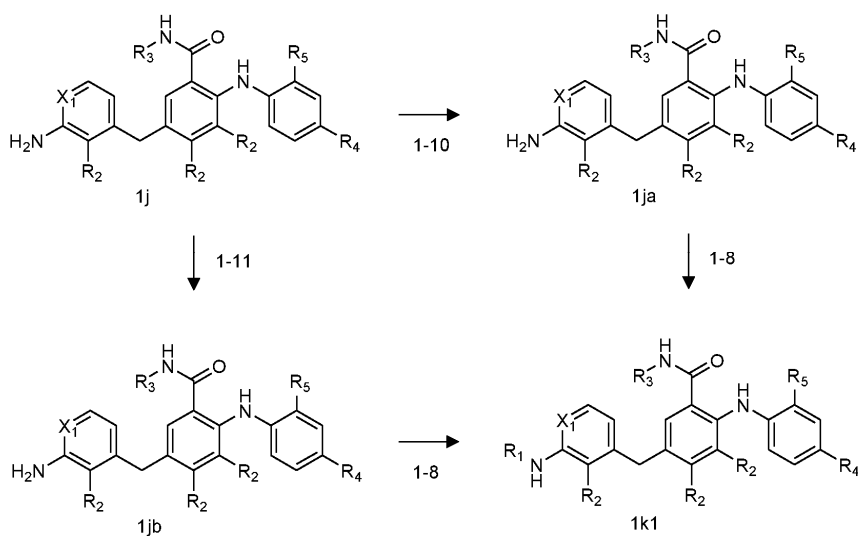
Общая методика получения 1 является предпочтительной методикой получения соединений, описывающихся общей формулой (6), в которой X₂, X₃ и X₄ (которые могут быть одинаковыми или разными)

ми) обозначают $-CR_2=$ и R_6 обозначает атом водорода.

[Химическая формула 21]



[Химическая формула 22]



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 основа-

ния. 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 метанол, 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 R_b. 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 сульфонилхлоридом 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 сульфамида или сульфонамида 1k1.

Если R₁ или R₃, содержащийся в производном сульфамида или сульфонамида 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 (TMS-C1) в спирте. Примеры растворителя включают спирты и неполярные растворители, такие как ДХМ. Комбинацией кислоты и растворителя предпочтительно является, например, комбинация TMS-C1 и 2,2,2-трифторэтанола или комбинация трифторуксусной кислоты и ДХМ.

Стадия 1-9-2.

Алкилирование, алкенилирование, алкинилирование или тиоэтерификация производного сульфамида или сульфонамида 1k1.

Если R₄ или R₅, содержащийся в производном сульфамида или сульфонамида 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 воды, 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. (Алкинилирование, 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 сильильную 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.

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, ДИПЭА 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 сульфонида 1k2.

Если R₃, содержащийся в производном сульфида или сульфонида 1k2, содержит группу ТБС, то соединение 1k2 вводят в реакцию с тетрабутиламонийфторидом 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.

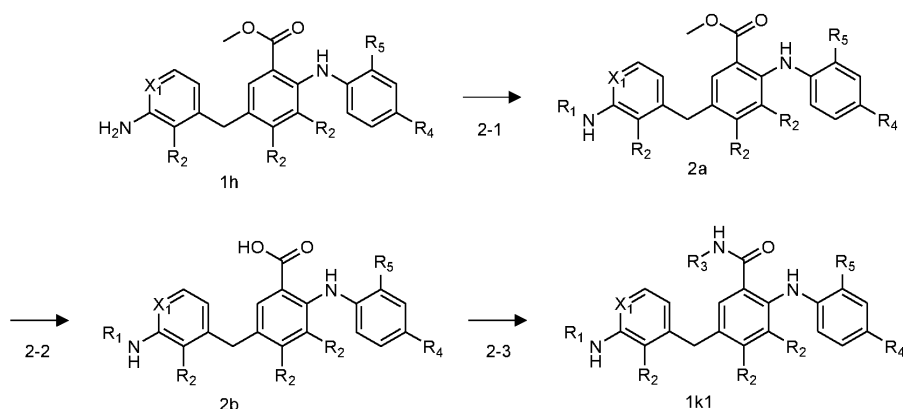
Десилилирование производного сульфида или сульфонида 1k2.

Если R₄ или R₅, содержащийся в производном сульфида или сульфонида 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 23]



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.

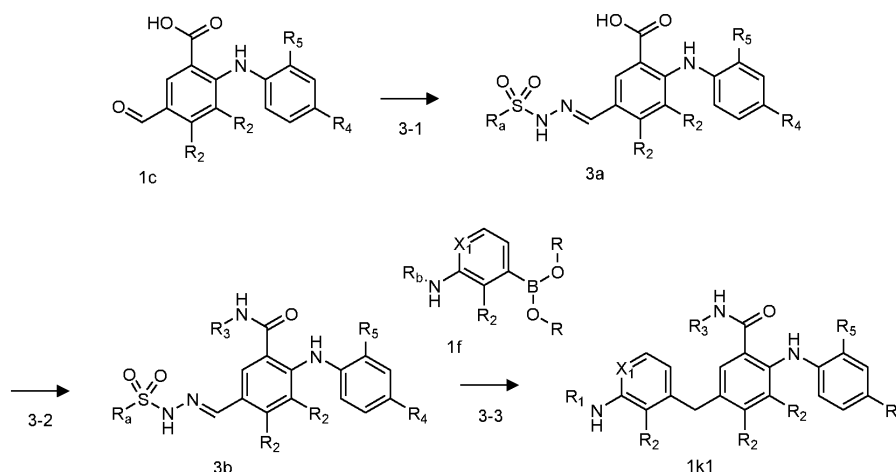
Амидирование производного бензойной кислоты 2b проводят по такой же методике, как исполь-

зующаяся 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 24]



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 3a проводят по такой же методике, как использующаяся на стадии 1-7.

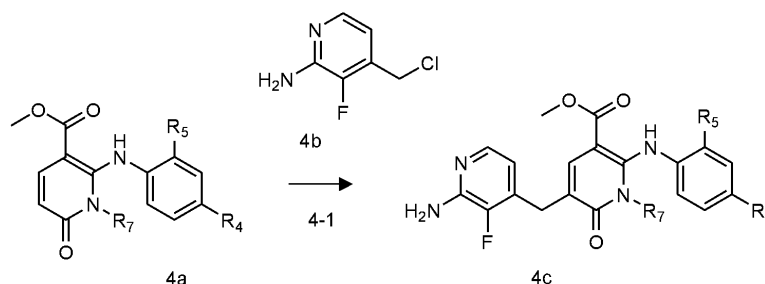
Стадия 3-3.

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 использующиеся 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, описывающегося общей формулой (1), в которой кольцо А представляет собой группу, описывающуюся общей формулой (4), X_1 обозначает $-N=$, X_2 обозначает $-CF=$, и R_6 и R_9 обозначают атомы водорода.

[Химическая формула 25]



Стадия 4-1.

Алкилирование соединения 4a.

Соединение 4a 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, использующиеся 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 свободную форму.

Выделение или очистку соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно провести с использованием, например, перегонки, перекристаллизации или хроматографии. Если существуют изомеры (такие как энантиомеры, 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).

В одном объекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента соединение, соль или сольват, соответствующий любому из объектов 1-4.

В другом объекте настоящее изобретение относится к терапевтическому или профилактическому средству, предназначенному для пролиферативного клеточного нарушения, в частности, рака, средство содержит в качестве активного ингредиента соединение, соль или сольват, соответствующий любому из объектов 1-4.

Субъектом, которому вводят соединение, соль или сольват, предлагаемый в настоящем изобретении, является животное, предпочтительно млекопитающее (например, мышь, крыса, кролик, собака, обезьяна (например, макак-крабоед), 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 или 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, интратрибулярное 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). 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, с фармацевтически приемлемыми добавками. Примеры таких добавок включают инертные наполнители, смазывающие вещества (агенты для нанесения покрытия), связующие, разрыхлители, стабилизаторы, вкусовые агенты, основы, диспергирующие средства, разбавители, поверхностно-активные вещества и эмульгаторы.

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

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

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

Примеры разрыхлителей включают химически модифицированные крахмалы и целлюлозы, такие как натриевая соль кроскармеллозы, натриевая соль карбоксиметилкрахмала, и сшитый поливинилпирролидон, а также такие же соединения, как указанные в качестве инертных наполнителей.

Примеры стабилизаторов включают: эфиры пара-оксибензойной кислоты, такие как метилпарабен и пропилпарабен; бензалконийхлорид; фенолы, такие как фенол и крезол; тимеросал; дегидроуксусную кислоту и сорбиновую кислоту.

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

Примеры основ включают: жиры, такие как ярд; 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 диспергирующих средств включают производные целлюлозы (например, гуммиарабик, трагакантовую камедь и метилцеллюлозу), полистеараты, сорбитансесквиолеат, моностеарат алюминия, альгинат натрия, полисорбаты и эфиры сорбитана и жирных кислот.

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.

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, почечноклеточную карциному, рак мочевого пузыря, рак почечной лоханки, рак мочеочника, злокачественную меланому, и раковые заболевания кожи (например, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, экстремамиллярная 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 или четвертому 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 растворителя.

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 А - G, приведенных в представленной ниже табл. 2. В табл. 2 "ТФК" обозначает трифторуксусную кислоту, "МК" обозначает муравьиную кислоту и "АА" обозначает ацетат аммония.

Таблица 2-1

Таблица 2

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

* ВД внутренний диаметр.

** ДФМ - детектор с фотодиодной матрицей.

Таблица 2-2

Таблица 2 (продолжение)

Условия проведения анализа	Подвижная фаза	Градиентный режим		Скорость потока (мл/мин)
		Время после инжектирования (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.

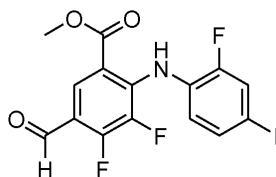
Концентрирование при пониженном давлении и отгонку растворителя проводили с помощью роторного испарителя.

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

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

Соединение а1.

Метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-формилбензоат
[Химическая формула 26]



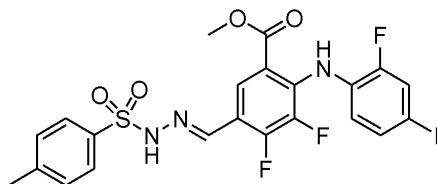
Смешанную суспензию 3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-5-формилбензойной кислоты (5,50 г, 13,1 ммоль) в толуоле (44 мл) и MeOH (11 мл) охлаждали до 0°C, добавляли 10% раствор диазо-метилтриметилсилана в гексане (21,8 мл, 13,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. 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 а2.

Метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метилбензоат
[Химическая формула 27]

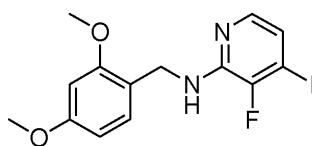


4-Метилбензолсульфонилгидразид (2,14 г, 11,5 ммоль) добавляли к суспензии метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-формилбензоата (соединение а1, 5,00 г, 11,5 ммоль) в EtOH (100 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении 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 а3.

N-(2,4-диметоксибензил)-3-фтор-4-йодпиридин-2-амин
[Химическая формула 28]

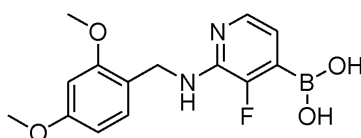


Триэтиламин (3,63 мл, 26,0 ммоль) и 1-(2,4-диметоксифенил)метанамин (3,26 мл, 21,7 ммоль) добавляли к раствору 2,3-дифтор-4-йодпиридина (2,09 г, 8,67 ммоль) в NMP (32 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический 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: C).

Соединение а4.

[2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновая кислота
[Химическая формула 29]



Раствор N-(2,4-диметоксибензил)-3-фтор-4-йодпиридин-2-амин (соединение а3, 2,70 г, 6,96 ммоль), аддукта [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (568 мг, 0,696

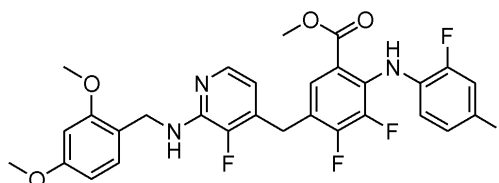
ммоль), ацетата калия (2,05 г, 20,9 ммоль) и бис(пинаколято)дибора (2,65 г, 10,4 ммоль) в 1,4-диоксане (27 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 5 ч и затем при 110°C в течение 19 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной 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 30]



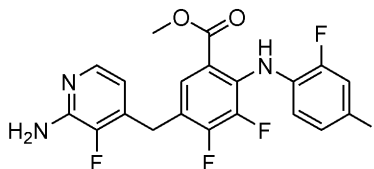
Суспензию метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензоата (соединение а2, 1,30 г, 2,16 ммоль), [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой кислоты (соединение а4, 1,98 г, 6,46 ммоль) и карбоната калия (357 мг, 2,59 ммоль) в 1,4-диоксане (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 31]



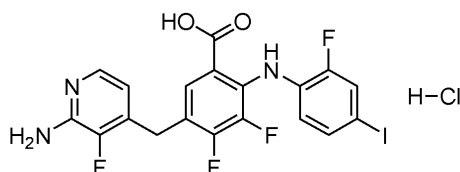
Раствор метил-5-[[2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а5, 523 мг, 0,768 ммоль) в ДХМ (16 мл) охлаждали до 0°C, добавляли трифторуксусную кислоту (15,7 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную 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 32]

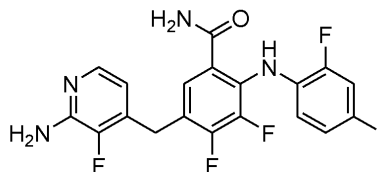


Смешанный раствор метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6, 4,00 г, 7,53 ммоль) в ТГФ (64 мл) и воде (32 мл) охлаждали до 0°C, добавляли моногидрат гидроксида лития (948 мг, 22,6 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. После охлаждения до 0°C к реакционной смеси добавляли 5 М раствор хлористоводородной кислоты (15,1 мл), затем ее концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали водой и с помощью ТБМЭ (трет-бутил-метиловый 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 33]



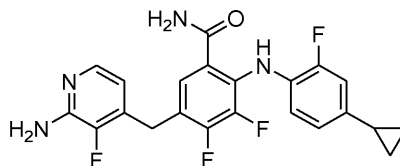
Раствор гидрохлорида 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензойной кислоты (соединение а7, 200 мг, 0,361 ммоль) в безводном ДМФ (3,6 мл) охлаждали до 0°C, добавляли НООВt (67,8 мг, 0,415 ммоль) и ЭДК·НСl (80,0 мг, 0,415 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После добавления дополнительных количеств НООВt (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 7М 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 34]



Пример получения а9-1.

Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (11,2 мг, 9,68 мкмоль) и 0,5 М раствор циклопропилцинкбромида (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.

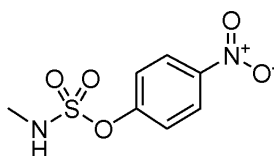
ЖХМС, m/z: 431 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,61 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение г1.

4-Нитрофенилметилсульфат

[Химическая формула 35]



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 иско-

мое соединение (5,51 г, 66%) в виде бесцветного твердого вещества.

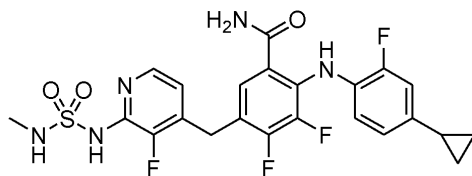
ВЭЖХ, время удерживания: 0,63 мин (условия проведения анализа: С).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 36]



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-нитрофенилметилсульфамат (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.

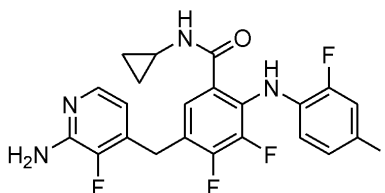
ЖХМС, m/z: 524 [M+H]⁺.

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 37]



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 НООВt (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 получили искомое соединение (103 мг, 96%) в виде коричневого твердого вещества.

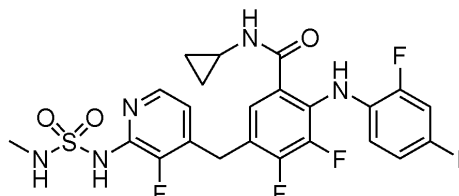
ЖХМС, m/z: 557 [M+H]⁺.

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-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 38]



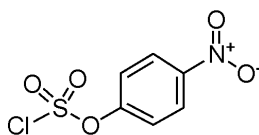
Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамида (соединение а10) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 650 [M+H]⁺.

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

Соединение г2.

1-хлорсульфонилокси-4-нитробензол

[Химическая формула 39]



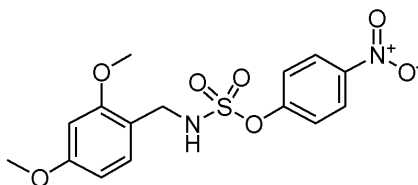
Суспензию 4-нитрофенола (12,0 г, 86 ммоль) и пиридина (6,98 мл, 86 ммоль) в Et₂O (96 мл) охлаждали до -78°C и затем в течение 10 мин добавляли раствор сульфурилхлорида (6,98 мл, 86 ммоль) в Et₂O (96 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью Et₂O (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, CDCl₃) δ: 8,41 (2H, m), 7,61 (2H, m).

Соединение г3.

4-нитрофенил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]сульфамат

[Химическая формула 40]



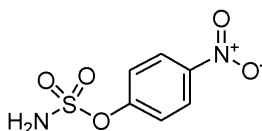
Раствор 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2, 1,78 г, 7,48 ммоль) в ДХМ (36 мл) охлаждали до -78°C, в течение 10 мин добавляли раствор 2,4-диметоксибензиламина (1,00 г, 5,98 ммоль), 4-нитрофенола (1,04 г, 7,48 ммоль) и триэтиламина (5,00 мл, 35,9 ммоль) в ДХМ (53 мл) и смесь перемешивали 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 [М-Н]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,81 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение г4.

4-Нитрофенилсульфамат

[Химическая формула 41]

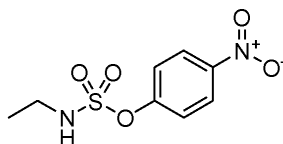


Искомое соединение синтезировали из 4-нитрофенил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]сульфамата (соединение г3) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а6. ЖХМС, m/z: 217 [М-Н]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,53 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение г5.

4-нитрофенил-N-этилсульфамат

[Химическая формула 42]

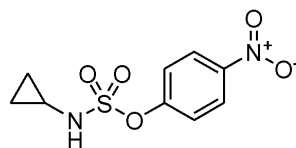


Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 245 [М-Н]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,68 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение г6.

4-нитрофенил-N-циклопропилсульфамат

[Химическая формула 43]

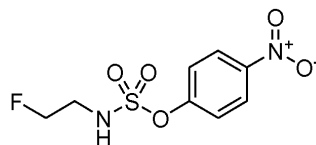


Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 257 [M-H]⁻ ВЭЖХ, время удерживания: 0,70 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение г7.

4-нитрофенил-N-(2-фторэтил)сульфамат

[Химическая формула 44]

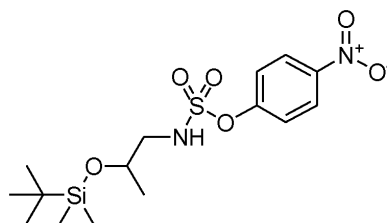


Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 263 [M-H]⁻ ВЭЖХ, время удерживания: 0,65 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение г11.

4-нитрофенил-N-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропил]сульфамат

[Химическая формула 45]

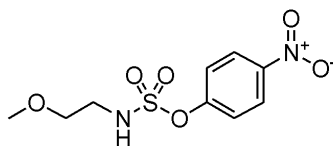


Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 389 [M-H]⁻ ВЭЖХ, время удерживания: 1,03 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение г8.

4-нитрофенил-N-(2-метоксиэтил)сульфамат

[Химическая формула 46]



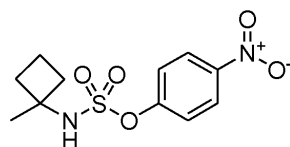
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 277 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,64 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение г9.

4-нитрофенил-N-(1-метилциклобутил)сульфамат

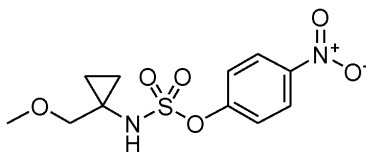
[Химическая формула 47]



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: 287 [M+H]⁺ ВЭЖХ, время удерживания: 0,78 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение г10.

4-Нитрофенил-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]сульфамат
[Химическая формула 48]



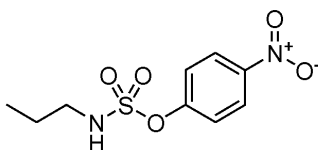
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 303 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,67 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение г12.

4-Нитрофенил-N-пропилсульфамат

[Химическая формула 49]



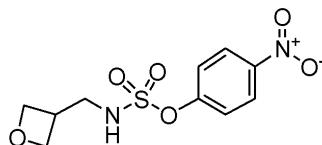
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 261 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,72 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение г13.

4-нитрофенил-N-(оксетан-3-илметил)сульфамат

[Химическая формула 50]



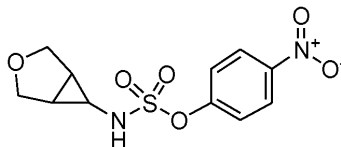
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 289 [M+H]⁺.

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 51]



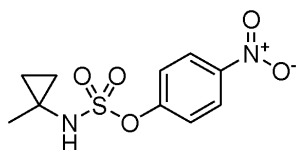
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 301 [M+H]⁺.

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

Соединение г15.

4-нитрофенил-N-(1-метилциклопропил)сульфамат

[Химическая формула 52]



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

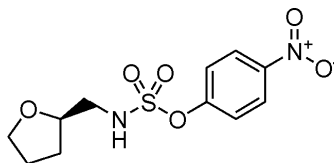
ЖХМС, m/z: 273 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,73 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение г16.

4-нитрофенил-N-[[2(R)-оксолан-2-ил]метил]сульфамат

[Химическая формула 53]



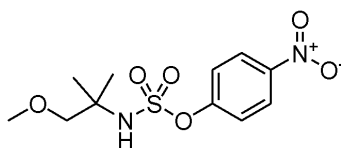
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ЖХМС, m/z: 303 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,67 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение г17.

4-нитрофенил-N-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)сульфамат

[Химическая формула 54]



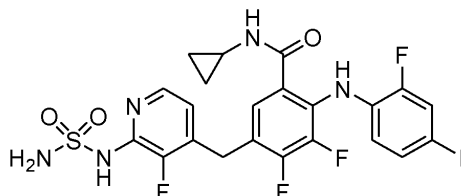
Искомое соединение синтезировали из 1-хлорсульфонилокси-4-нитробензола (соединение г2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения г3. ВЭЖХ, время удерживания: 0,76 мин (условия проведения анализа: С).

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-(сульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 55]



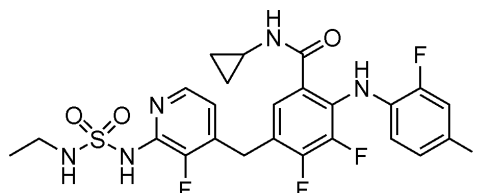
Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамида (соединение а10) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 636 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,58 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение А-4.

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

[Химическая формула 56]



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]⁺.

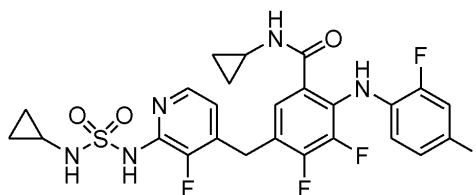
ВЭЖХ, время удерживания: 1,70 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение А-5.

N-циклопропил-5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-

(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

[Химическая формула 57]



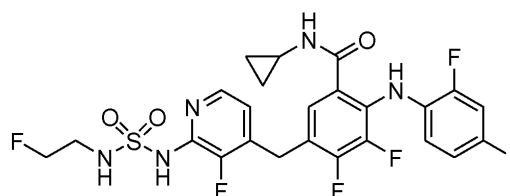
Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамида (соединение a10) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 676 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,70 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение А-6.

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

[Химическая формула 58]



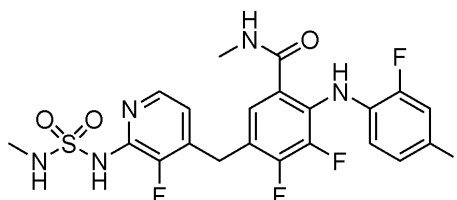
Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамида (соединение a10) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 682 [M+H]⁺.

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-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метилбензамид

[Химическая формула 59]



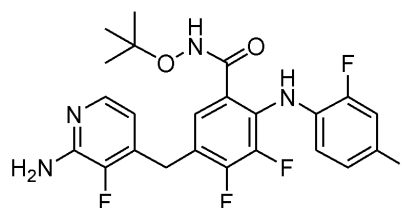
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение a7) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a10 и соединения А-1. Однако 2М раствор метиламина в ТГФ использовали вместо аминоциклопропана, который использовали в примере получения соединения a10. ЖХМС, m/z: 624 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,62 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение a12.

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

[Химическая формула 60]



После растворения гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение a7, 100 мг, 0,181 ммоль) в безводном ДМФ (0,9 мл) добавляли НООВt (58,9 мг, 0,361 ммоль) и ЭДК·НСl (69,2 мг, 0,361 ммоль) и смесь перемешивали при комнат-

ной 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.

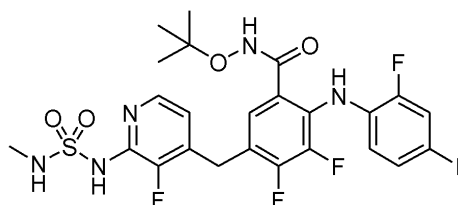
ЖХМС, m/z: 589 [M+H]⁺.

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-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид

[Химическая формула 61]



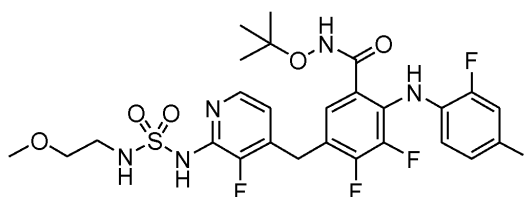
Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-(трет-бутокс)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамида (соединение a12) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 682 [M+H]⁺.

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-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид

[Химическая формула 62]



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-нитрофенилсульфата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1.

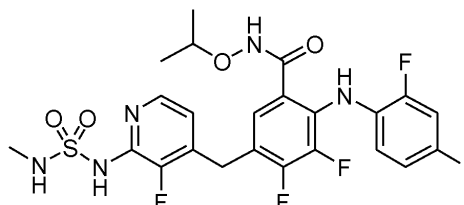
ЖХМС, m/z: 726 [M+H]⁺.

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 63]



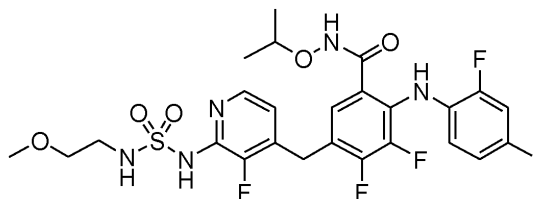
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение a7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a12 и соединения А-1. ЖХМС, m/z: 668 [M+H]⁺.

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 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.

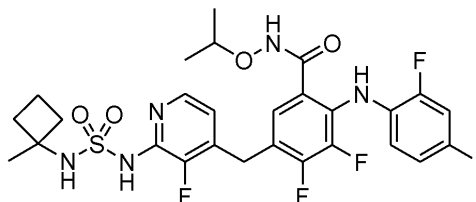
ЖХМС, m/z: 712 [M+H]⁺.

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 65]



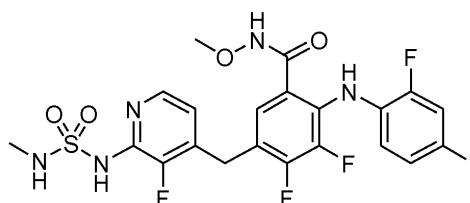
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 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 66]



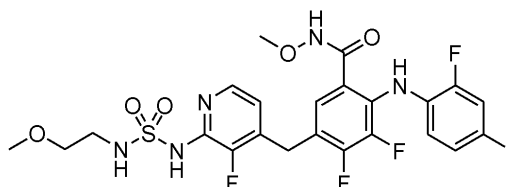
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1. ЖХМС, m/z: 640 [M+H]⁺.

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-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид

[Химическая формула 67]

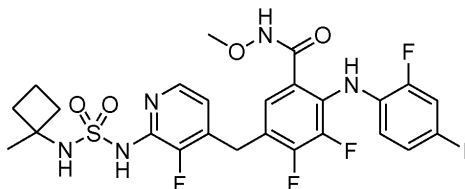


Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат 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)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид
[Химическая формула 68]

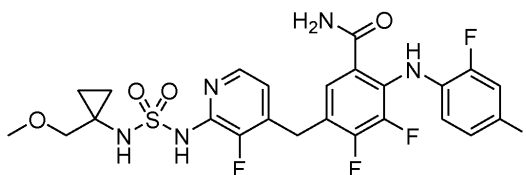


Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат 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]сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид
[Химическая формула 69]



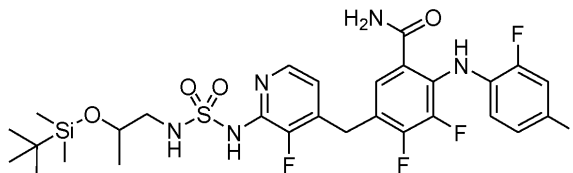
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат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

[Химическая формула 70]



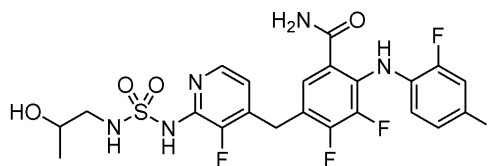
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а7) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат 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 71]



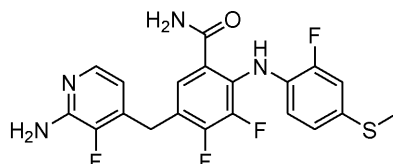
После растворения 5-[[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропилсульфоамино]-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а15, 60,0 мг, 0,78 ммоль) в MeOH (0,4 мл) добавляли (-)-10-камфорульфоновую кислоту (27,2 мг, 0,117 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре 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-метилсульфанилино)бензамид
[Химическая формула 72]



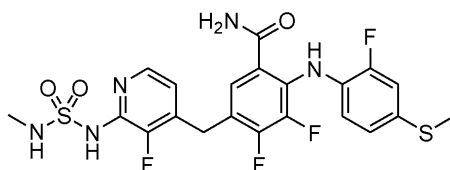
После растворения 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8, 30,0 мг, 0,058 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (0,3 мл) добавляли натриевую соль метилмеркаптана (12,2 мг, 0,174 ммоль), ДИПЭА (30,4 мкл, 0,174 ммоль) и [(4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат (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-метилсульфанилино)бензамид

[Химическая формула 73]

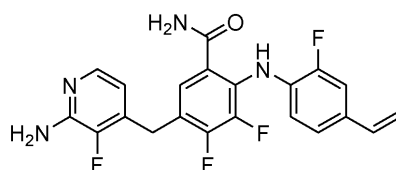


Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-метилсульфанилино)бензамида (соединение а16) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 530 [M+H]⁺.

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 74]



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-пропаноле (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.

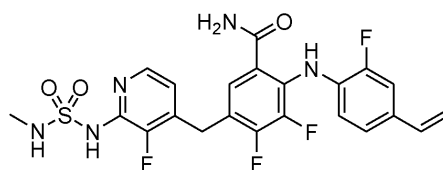
ЖХМС, m/z: 417 [M+H]⁺.

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-(метилсульфамоиламино)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-винилфенил)амино)бензамида (соединение а17) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1.

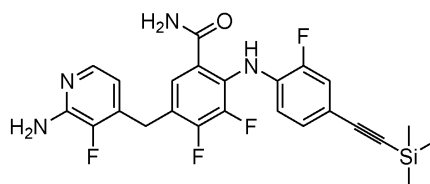
ЖХМС, m/z: 510 [M+H]⁺.

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 76]



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.

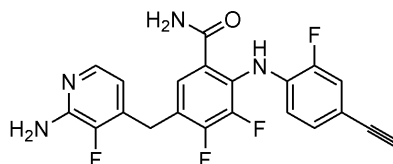
ЖХМС, m/z: 487 [M+H]⁺.

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 77]



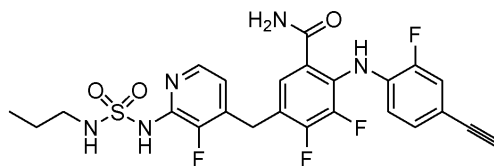
Карбонат калия (17,0 мг, 0,123 ммоль) добавляли к раствору 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-[2-фтор-4-(2-триметилсилилэтинил)анилино]бензамида (соединение а18, 20,0 мг, 0,041 ммоль) в MeOH (0,411 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали 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-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 78]



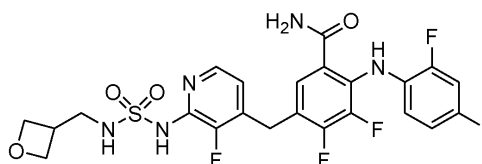
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-этинил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение а19) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 536 [M+H]⁺.

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-илметилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 79]



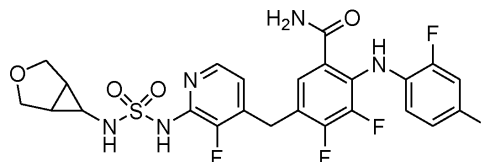
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1, за исключением того, что вместо пиридина использовали 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 80]



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.

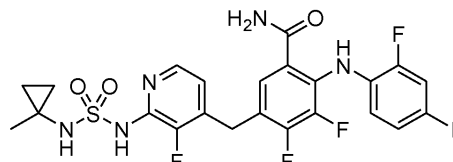
ЖХМС, m/z: 678 [M+H]⁺.

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 81]



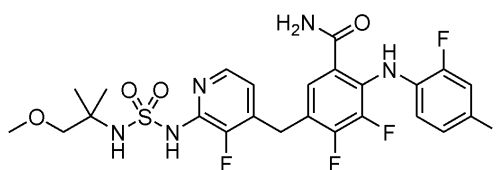
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1, за исключением того, что вместо пиридина использовали 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 82]



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.

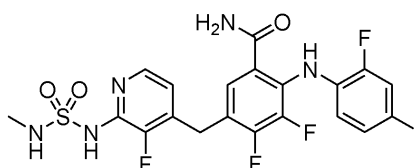
ЖХМС, m/z: 682 [M+H]⁺.

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 83]



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.

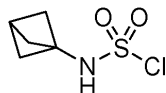
ЖХМС, m/z: 610 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,15 мин (условия проведения анализа: А).

Соединение s2.

N-(1-бицикло[1.1.1]пентанил)сульфамоилхлорид

[Химическая формула 84]

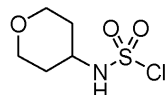


После растворения сульфурилхлорида (0,102 мл, 1,25 ммоль) в безводном ацетонитриле (1,5 мл) при 0°C добавляли бицикло[1.1.1]пентан-1-амингидрохлорид (50,0 мг, 0,418 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде неочищенного продукта.

Соединение s3.

N-(оксан-4-ил)сульфамоилхлорид

[Химическая формула 85]

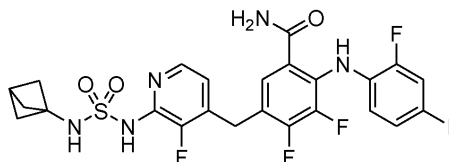


Искомое соединение синтезировали из соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения s2, за исключением того, что также добавляли триэтиламин.

Соединение А-28.

5-[[2-(1-бицикло[1.1.1]пентанил)сульфамоиламино]-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

[Химическая формула 86]



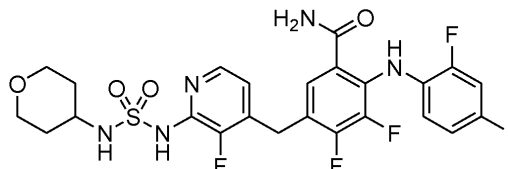
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 662 [M+H]⁺.

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-илсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 87]



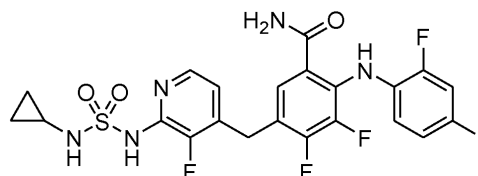
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 680 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,16 мин (условия проведения анализа: А).

Соединение А-30.

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

[Химическая формула 88]



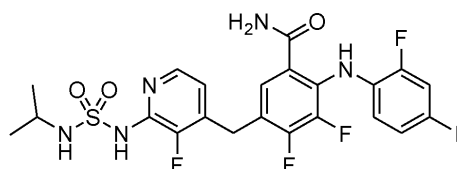
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 636 [M+H]⁺.

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-илсульфоамино)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 сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25.

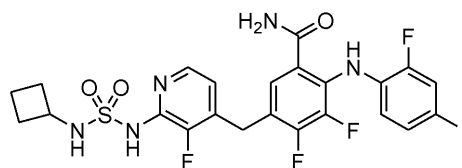
ЖХМС, m/z: 638 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,24 мин (условия проведения анализа: А).

Соединение А-32.

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

[Химическая формула 90]



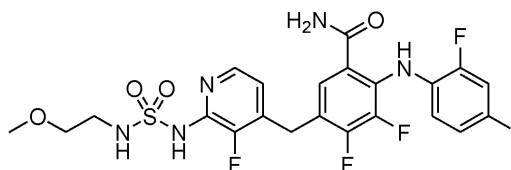
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 650 [M+H]⁺.

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-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 91]



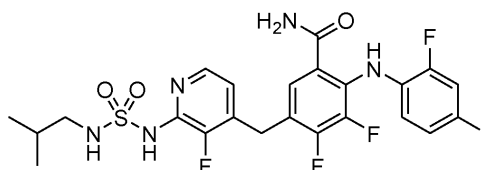
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 654 [M+H]⁺.

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-метилпропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 92]



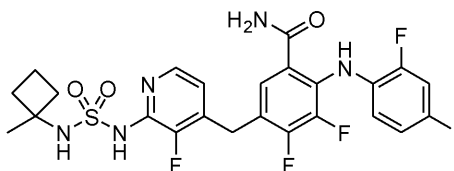
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 652 [M+H]⁺.

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)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 93]



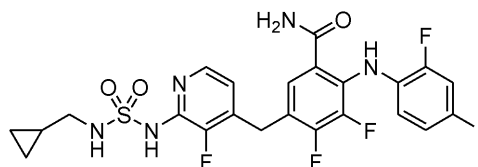
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25, за исключением того, что реакцию проводили при 0°C. ЖХМС,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

ВЭЖХ, время удерживания: 1,30 мин (условия проведения анализа: А).

Соединение А-36.

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

[Химическая формула 94]



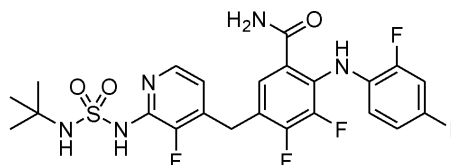
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25, за исключением того, что реакцию проводили при 0°C. ЖХМС,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

ВЭЖХ, время удерживания: 1,26 мин (условия проведения анализа: А).

Соединение А-37.

5-[[2-(трет-бутилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

[Химическая формула 95]



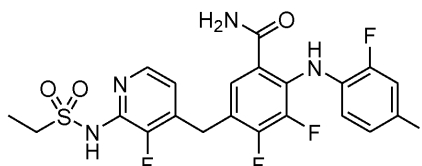
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25, за исключением того, что реакцию проводили при 0°C. ЖХМС, 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 96]



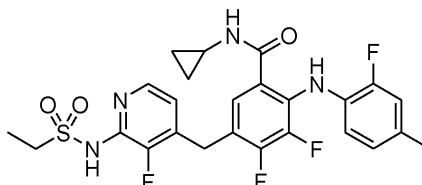
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25, за исключением того, что в качестве растворителя использовали 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 97]



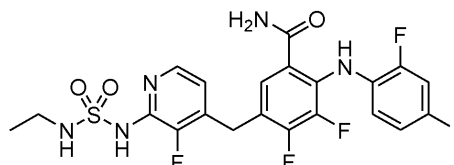
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а10) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25, за исключением того, что в качестве растворителя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

ВЭЖХ, время удерживания: 1,68 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение А-40.

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

[Химическая формула 98]



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]⁺.

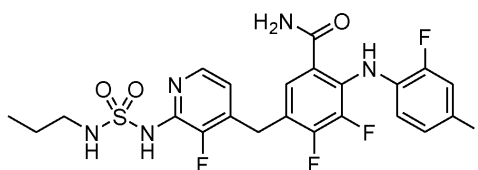
ВЭЖХ, время удерживания: 1,20 мин (условия проведения анализа: А).

Соединение А-41.

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-

ил]метил]бензамид

[Химическая формула 99]



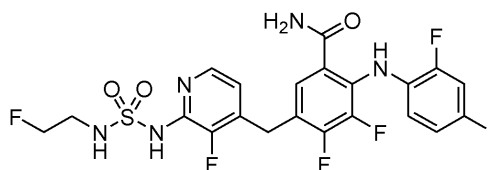
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение a8) и соответствующего сульфоилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 638 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,25 мин (условия проведения анализа: А).

Соединение А-42.

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

[Химическая формула 100]



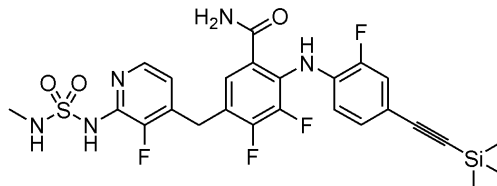
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение a8) и соответствующего сульфоилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 642 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,17 мин (условия проведения анализа: А).

Соединение a20.

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

[Химическая формула 101]



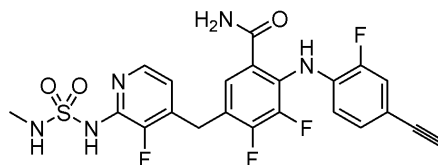
После растворения 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамида (соединение А-25, 10,0 мг, 0,016 ммоль) в безводном ТГФ (0,1 мл) добавляли триэтиламин (0,100 мл, 0,717 ммоль), триметилсилацетилен (4,1 мкл, 0,033 ммоль), аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорида 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 получили 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 102]



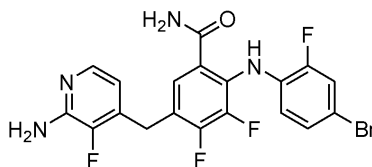
После растворения 3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]-2-[2-фтор-4-(2-триметилсилилэтинил)анилино]бензамида (соединение a20, 11,0 мг, 0,019 ммоль) в MeOH (0,2 мл) добавляли карбонат калия (7,9 мг, 0,057 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получили 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-дифторбензамид
[Химическая формула 103]



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 (колонка: 5 мкм, TSK-Gel ODS 80TS, 20×250 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.

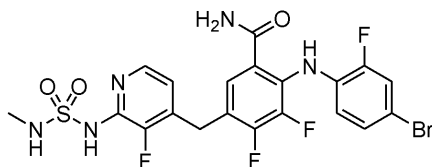
ЖХМС, m/z: 469 [M+H]⁺.

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-(метилсульфамои)амино]пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 104]



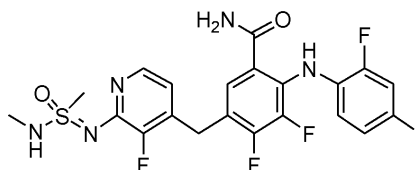
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-бром-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение а21) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 562 [M+H]⁺.

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 105]



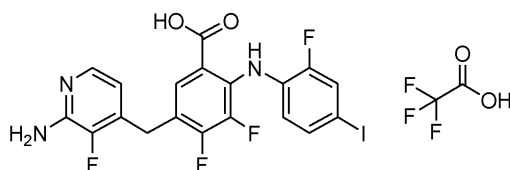
После растворения 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а8, 102 мг, 0,198 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли пиридин (0,160 мл, 1,98 ммоль) и хлорангидрид метансульфиновой кислоты (0,100 мл, 0,717 ммоль). К раствору 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 a22.
Трифторацетат
йоданилино)бензойной кислоты

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

[Химическая формула 106]



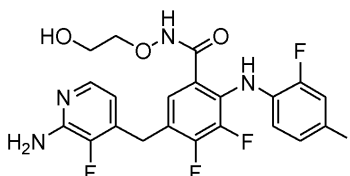
После растворения метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение a6, 1,05 г, 1,97 ммоль) в ТГФ (16,8 мл) и воде (8,4 мл) при 0°C добавляли моногидрат гидроксида лития (415 мг, 9,88 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. 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 a23.

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

[Химическая формула 107]



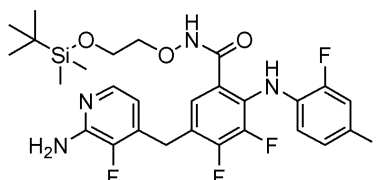
Искомое соединение синтезировали из трифторацетата 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение a22) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения A12. ЖХМС, m/z: 577 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,58 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение a24.

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 108]



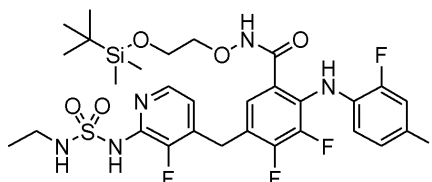
После растворения 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-(2-гидроксиэтокси)бензида (соединение a23, 320 мг, 0,555 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,116 мл, 0,833 ммоль) и трет-бутилдиметилхлорсилан (0,100 мл, 0,717 ммоль) и смесь перемешивали 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)силил]оксиэтокси]-5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

[Химическая формула 109]



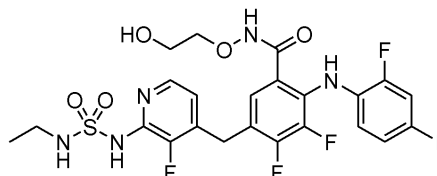
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-N-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение a24) и соответствующего сульфамойлхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 798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

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

Соединение А-44.

5-[[2-(этилсульфамойламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-(2-гидроксиэтокси)бензамид

[Химическая формула 110]



После растворения N-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-5-[[2-(этилсульфамойламино)-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°С добавляли 1М 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.

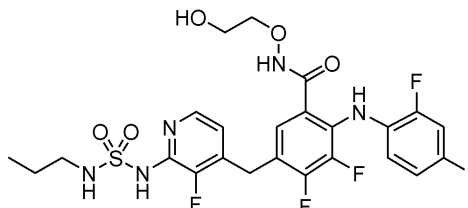
ЖХМС, m/z: 684 [M+H]⁺.

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-(пропилсульфамойламино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-гидроксиэтокси)бензамид

[Химическая формула 111]



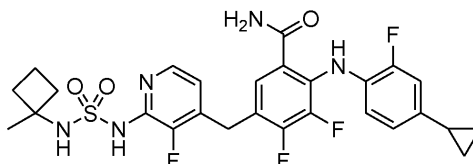
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-N-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение a24) и соответствующего сульфамойлхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 698 [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)сульфамойламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 112]



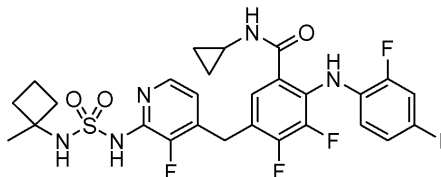
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение a9) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1.

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 113]



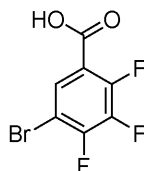
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение а10) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 704 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,97 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение а26.

5-бром-2,3,4-трифторбензойная кислота

[Химическая формула 114]



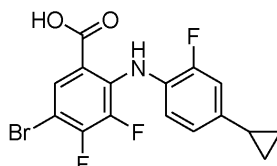
Реакционный сосуд, в который помещали воду (81 мл), охлаждали до внешней температуры, равной 0°C, и добавляли концентрированную серную кислоту (162 мл). Затем добавляли 2,3,4-трифторбензойную кислоту (27,0 г, 153 ммоль) и сульфат калия (401 мг, 2,30 ммоль) и смесь нагревали до внешней температуры, равной 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 115]

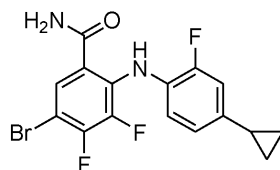


Реакционный сосуд, в который помещали 1М раствор бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (206 мл, 206 ммоль), охлаждали до внешней температуры, равной -15°C, и по каплям добавляли раствор 4-циклопропил-2-фторанилина (11,6 г, 76,5 ммоль) в ТГФ (30 мл). В течение 30 мин по каплям добавляли раствор 5-бром-2,3,4-трифторбензойной 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 116]



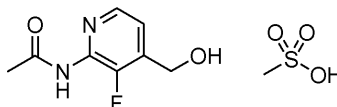
В реакционный сосуд, в который помещали 5-бром-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензойную кислоту (соединение а27, 13,0 г, 33,7 ммоль), добавляли ацетонитрил (104 мл), ТГФ (26 мл) и 1,1'-карбонилдимидазол (8,2 г, 50,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После добавления к реакционной смеси 28% раствора аммиака в воде (13 мл) смесь перемешивали 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 117]



(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 моль) 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).

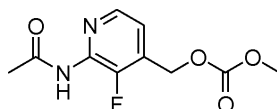
(2) Синтез соединения а30.

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 метансульфовую кислоту (188 г, 1,96 моль), 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 118]



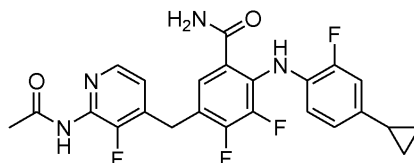
В реакционный сосуд, в который помещали N-[3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]ацетамидметансульфонат (соединение а30, 50,0 г, 178 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуран (750 мл), при комнатной температуре добавляли 4-диметиламинопиридин (52,3 г, 428 ммоль). Внешнюю темпе-

ратуру понижали до 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.

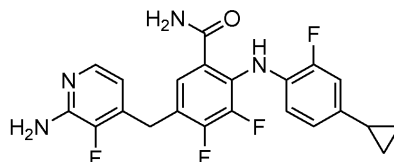
5-[(2-ацетамид-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид
[Химическая формула 119]



После добавления в реакционный сосуд 5-бром-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение а28, 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 а31, 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 а9.

5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид
[Химическая формула 120]



Пример получения а9-2.

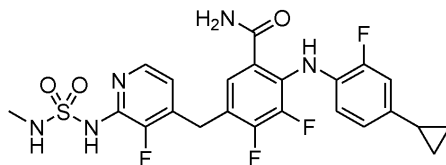
В реакционный сосуд, в который помещали 5-[(2-ацетамид-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид (соединение а32, 100 мг, 0,21 ммоль), добавляли метанол (3 мл) и 5М раствор хлористоводородной кислоты (0,42 мл, 2,1 ммоль) и смесь перемешивали при внешней температуре, равной 50°C, в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2М 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 а9 (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 А-1.

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

[Химическая формула 121]



Пример получения А-1-2.

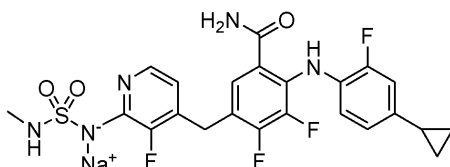
После растворения 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение а9, 100 мг, 0,232 ммоль) в безводном ДМА (1 мл) добавляли пиридин (56,4 мкл, 0,697 ммоль). Затем смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли метилсульфамоилхлорид (30,2 мкл, 0,349 ммоль) 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 122]



(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.) антикатод: 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

У) 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 моносоль. Исследование с помощью ионной хроматографии проводили при следующих условиях.

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

Элюент: 30 ммоль/л раствор метансульфоновой кислоты.

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

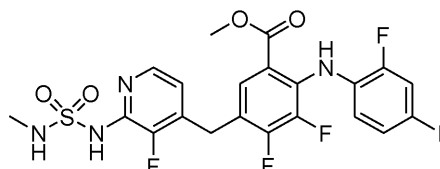
Температура колонки: 40°C Скорость потока элюента: 1,00 мл/мин Инжектируемый объем образца: 10 мкл Детектор: детектор электропроводности.

Обработка образца: образец А-1а суспендировали в 20 ммоль/л растворе метансульфоновой 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 123]



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.

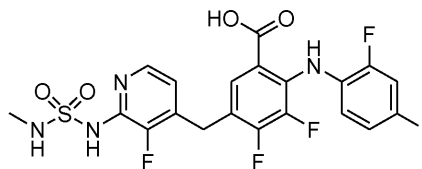
ЖХМС, m/z: 436 [M+H]⁺.

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 124]



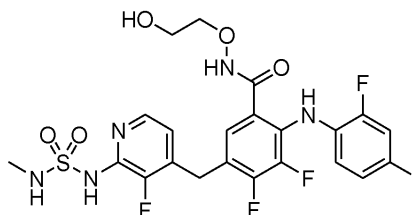
Смешанный раствор метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензоата (соединение b1, 158 мг, 0,253 ммоль) в ТГФ (4,8 мл) и воде (2,4 мл) охлаждали до 0°C, добавляли моногидрат гидроксида лития (60,6 мг, 2,53 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной 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 125]



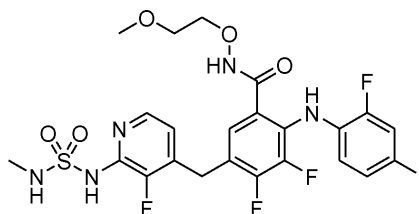
Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение b2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a8. ЖХМС, m/z: 670 [M+H]⁺.

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-метоксипропил)бензамид

[Химическая формула 126]



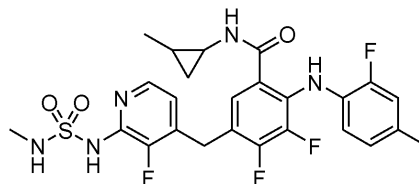
Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение b2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a8. ЖХМС, m/z: 684 [M+H]⁺.

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 127]



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]⁺.

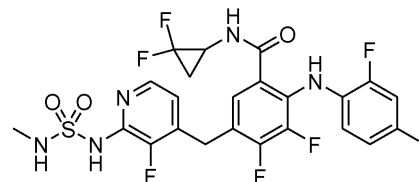
ВЭЖХ, время удерживания: 1,70 мин и 1,72 мин (условия проведения анализа:

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 128]

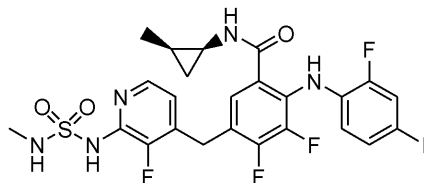


Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение b2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 686 [M+H]⁺.

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

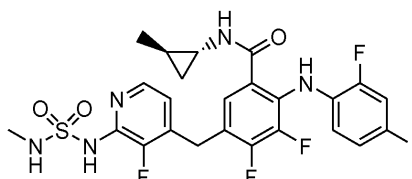
Соединение В-4.

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 129]



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 130]



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, УМС 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).

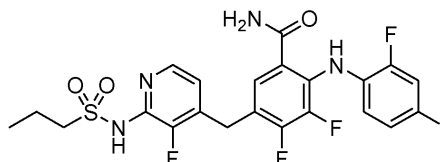
Соединение В-5 ЖХМС, m/z: 664 [M+H]⁺.

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-(пропилсульфониламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 131]



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 сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения а8. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали вместо пиридина и безводного ДМА соответственно, которые использовали в примере получения соединения А-25.

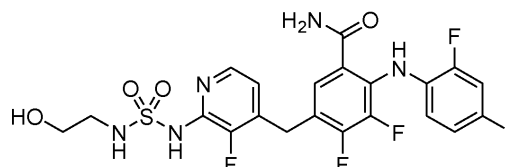
ЖХМС, m/z: 623 [M+H]⁺.

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 132]



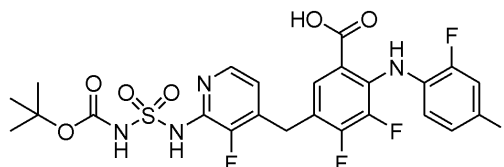
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения а8. Однако триэтиламин 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 133]



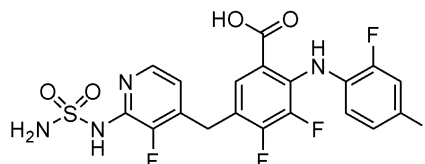
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение a6) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения b2. Однако безводный NMP использовали 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 134]



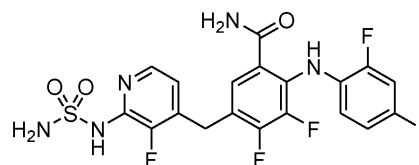
Хлортриметилсилан (71,5 мкл, 0,564 ммоль) добавляли к раствору 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонилсульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение b8, 131 мг, 0,188 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (2,6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре 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 135]



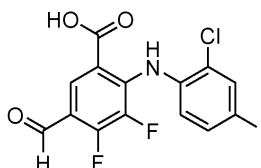
Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(сульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил] бензойной кислоты (соединение b9) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 596 [M+H]⁺.

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 136]



2М 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 1М 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 2М 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).

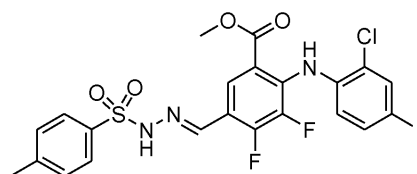
ЖХМС, m/z: 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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 137]



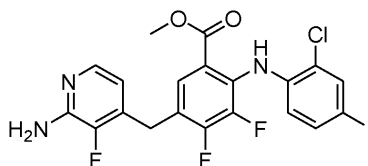
Искомое соединение синтезировали из 2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифтор-5-формилбензойной кислоты (соединение b10) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a1 и соединения a2. ЖХМС, m/z: 620 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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 138]



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.

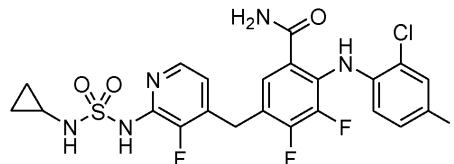
ЖХМС, m/z: 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,89 мин (условия проведения анализа: C).

Соединение B-11.

2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифторбензамид

[Химическая формула 139]



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 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-1, соединения b2 и соединения a8.

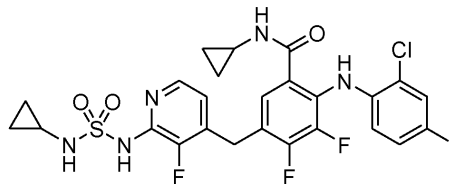
ЖХМС, m/z: 652 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,67 мин (условия проведения анализа: B).

Соединение В-12.

2-(2-хлор-4-йоданилино)-N-циклопропил-5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифторбензамид

[Химическая формула 140]



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 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.

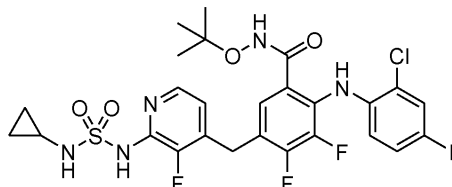
ЖХМС, m/z: 692 [M+H]⁺.

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 141]



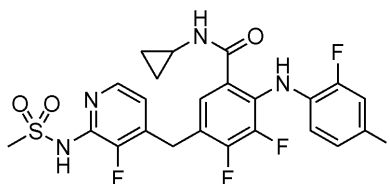
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифторбензоата (соединение b14) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-1, соединения b2 и соединения а8. Однако соответствующий 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 142]



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.

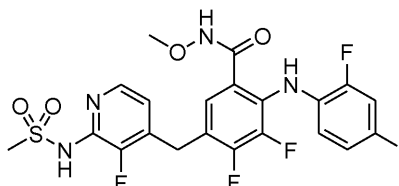
ЖХМС, m/z: 635 [M+H]⁺.

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 143]



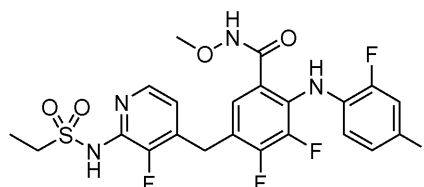
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения а12. Однако триэтиламин 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-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид

[Химическая формула 144]



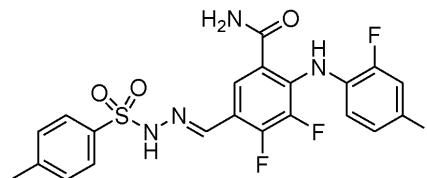
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения а12. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали вместо пиридина и безводного ДМА соответственно, которые использовали в примере получения соединения А-25, 1М 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 145]



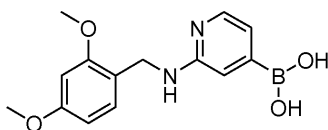
После добавления 4-метилбензолсульфонилгидразида (2,21 г, 11,9 ммоль) к раствору 3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-5-формилбензойной кислоты (5,00 г, 11,9 ммоль) в безводном ДМФ (59 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли НООВt (1,94 г, 11,9 ммоль) и ЭДК·НСl (2,28 г, 11,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли 7М 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 0,1М 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 146]



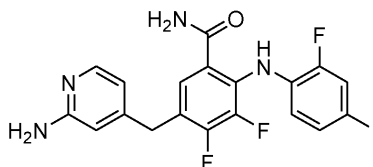
Искомое соединение синтезировали из 4-бром-2-фторпиридина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а3 и соединения а4.

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 147]

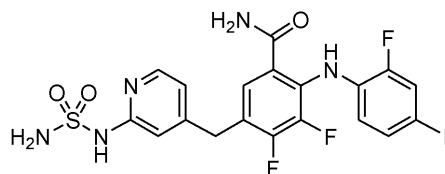


Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензамида (соединение с1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а5 и соединения а6. Однако [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]пиридин-4-ил]бороновую 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-(сульфоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид
[Химическая формула 148]



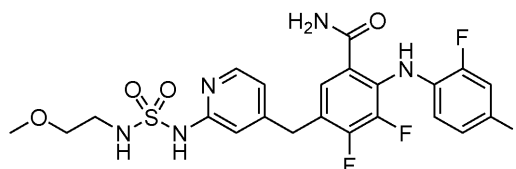
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-аминопиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение с4) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 578 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,42 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение С-2.

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

[Химическая формула 149]



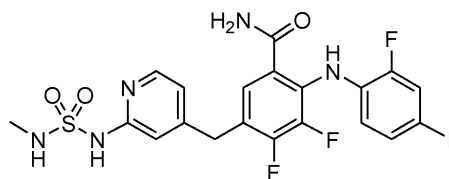
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-аминопиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение с4) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1, за исключением того, что вместо пиридина использовали имидазол.

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 150]



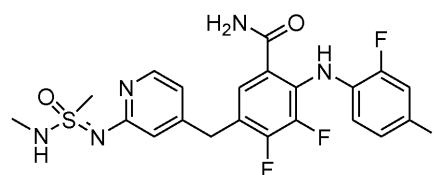
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-аминопиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение с4) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 592 [M+H]⁺.

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 151]

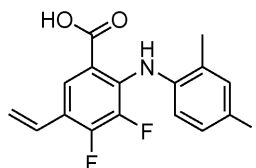


Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-аминопиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение с4) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-43. ЖХМС, m/z: 590 [M+H]⁺.

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 152]



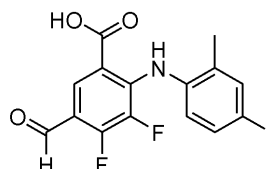
Раствор 4-йод-2-метиланилина (636 мг, 2,73 ммоль) в безводном ТГФ (1,8 мл) охлаждали до -78°С и затем в течение 1 ч добавляли 1,3М раствор бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (5,08 мл, 6,60 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 2,3,4-трифтор-5-винилбензойной кислоты (460 мг, 2,28 ммоль) в безводном ТГФ (3,9 мл) и смесь перемешивали при 0°С в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду и 2М 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 153]



После добавления 1М водного раствора гидрокарбоната натрия (3,02 мл, 3,02 ммоль), перйодата 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 1М раствором хлористоводородной кислоты и 0,2М водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. По-

лученный 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.

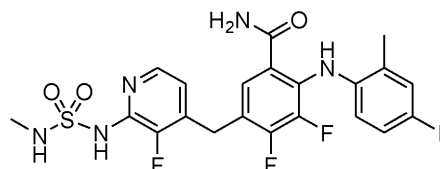
ЖХМС, m/z: 418 [M+H]⁺.

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 154]



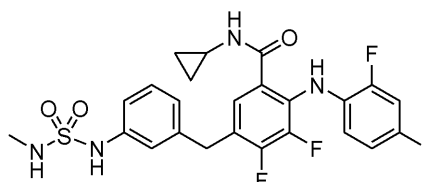
Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-5-формил-2-(4-йод-2-метиланилино)бензойной кислоты (соединение с6) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с1, соединения а5, соединения а6 и соединения А-1. ЖХМС, m/z: 606 [M+H]⁺.

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 155]



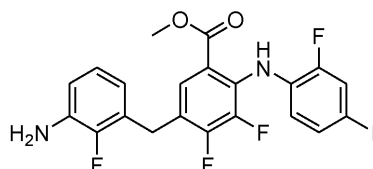
Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-5-формилбензойной кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а2, соединения а10, соединения а5 и соединения А-1. ЖХМС, m/z: 631 [M+H]⁺.

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 156]



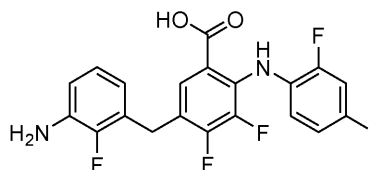
Искомое соединение синтезировали из метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензоата (соединение а2) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а5, за исключением того, что гидрохлорид (3-амино-2-фторфенил)бороновой кислоты 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 157]



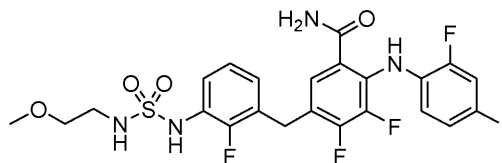
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а7. ЖХМС, m/z: 517 [M+H]⁺.

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 158]



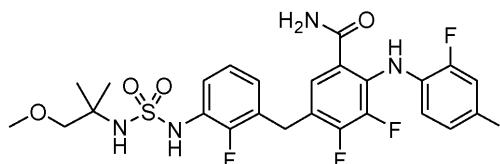
Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-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 159]



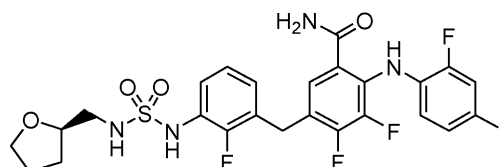
Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1. ЖХМС, m/z: 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 160]



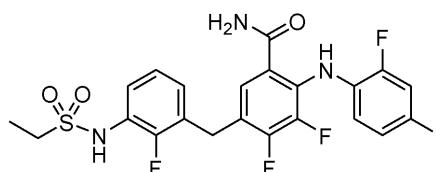
Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1. ЖХМС, m/z: 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 161]



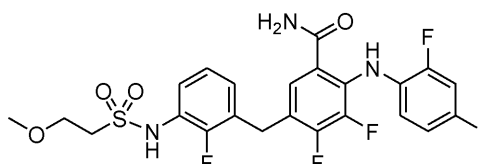
Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-25. Однако соответствующий сульфониламинохлорид использовали вместо метилсульфамоилхлорида, который использовали в примере получения соединения A-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-метоксиэтилсульфоамино)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 А-25. Однако соответствующий сульфониламин использовали вместо метилсульфамоилхлорида, который использовали в примере получения соединения А-25. На стадии сульфоамилирования в качестве растворителя использовали пиридин.

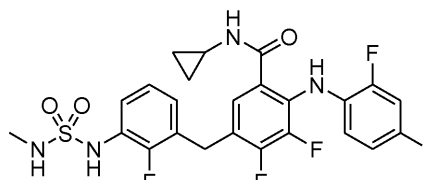
ЖХМС, m/z: 638 [M+H]⁺.

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 163]



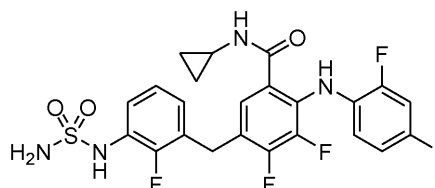
Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения А-1. ЖХМС, m/z: 649 [M+H]⁺.

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-(сульфамоиламино)фенил]метил]бензамид

[Химическая формула 164]



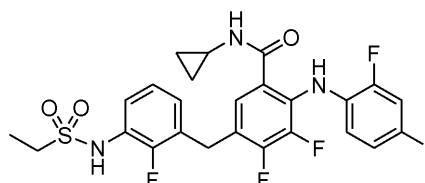
Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 635 [M+H]⁺.

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

Соединение D-8.

N-циклопропил-5-[[3-(этилсульфоамино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид

[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

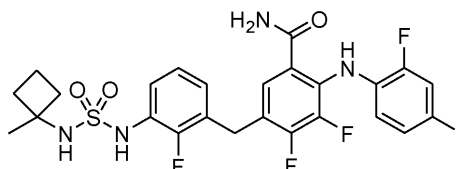
описанные в примерах получения соединения а8 и соединения А-25. Однако соответствующий сульфони́лхлорид использовали вместо метилсульфамоилхлорида, который использовали в примере получения соединения А-25. На стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z : 648 $[M+H]^+$.

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)сульфамоиламино]фенил]метил]бензамид

[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) 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.

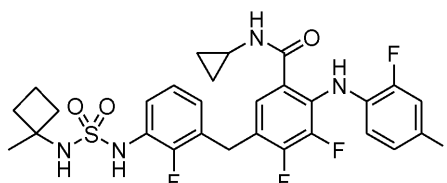
ЖХМС, m/z : 663 $[M+H]^+$.

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)сульфамоиламино]фенил]метил]бензамид

[Химическая формула 167]



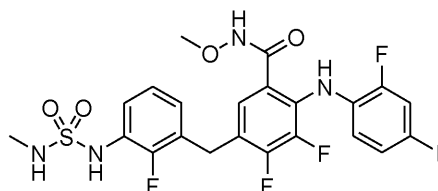
Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а8 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z : 703 $[M+H]^+$.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,01 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение D-11.

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]-N-метоксibenзамид

[Химическая формула 168]



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 а8 и соединения А-1. Однако триэтиламин использовали вместо ДИПЭА, который использовали в примере получения соединения а8.

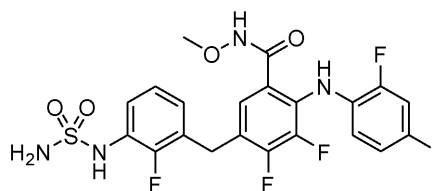
ЖХМС, m/z : 639 $[M+H]^+$.

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-метоксibenзамид

[Химическая формула 169]



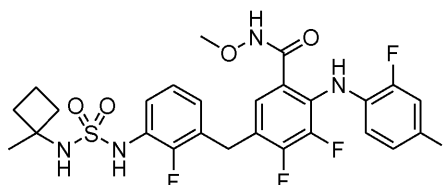
Искомое соединение синтезировали из 5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение d2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако триэтиламин использовали вместо ДИПЭА, который 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-метоксibenзамид

[Химическая формула 170]



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.

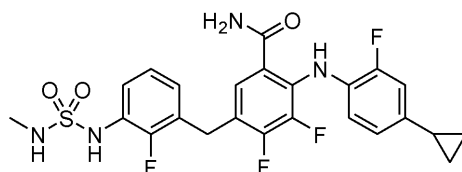
ЖХМС, m/z: 693 [M+H]⁺.

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 171]



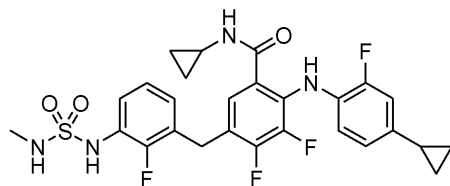
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a9, соединения a7, соединения a8 и соединения A-25. Однако 1М водный раствор гидроксида натрия использовали 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 172]



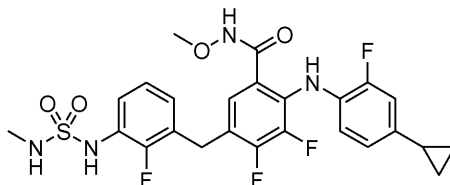
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a9, соединения a7, соединения a8 и соединения A-25. Однако 1М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения a7, и соответствующий амин использовали вместо 7М 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 173]

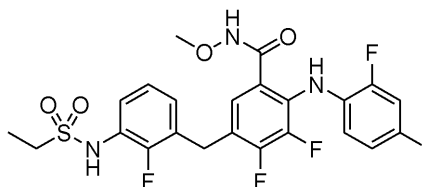


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a9, соединения a7, соединения a8 и соединения A-25. Однако 1М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения a7, и соответствующий амин использовали вместо 7М 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 174]



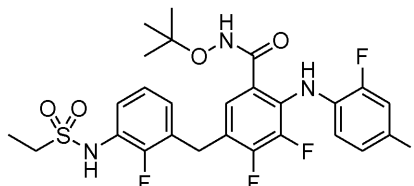
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксисамингидрохлорида, 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 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 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.

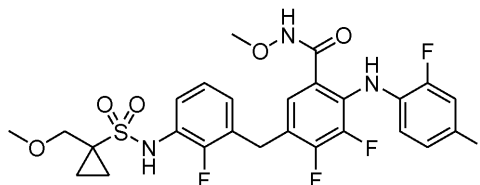
ЖХМС, m/z: 680 [M+H]⁺.

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 176]



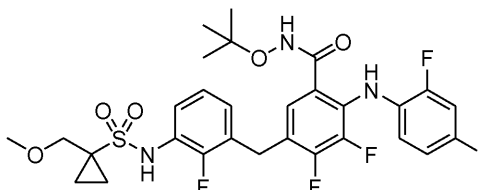
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, 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 177]



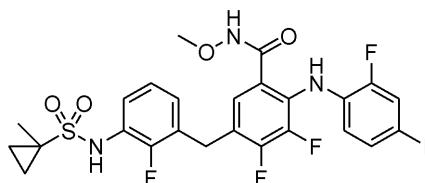
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 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 178]

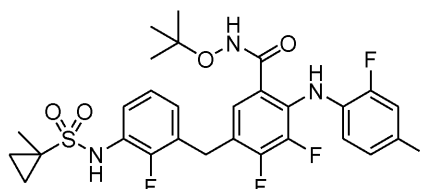


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 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 179]

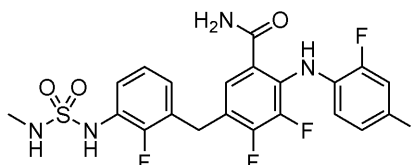


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфонамидирования 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 180]



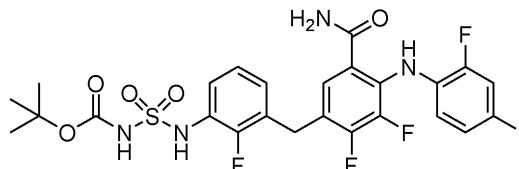
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфамидирования в качестве растворителя использовали 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]сульфамоил]карбамат

[Химическая формула 181]

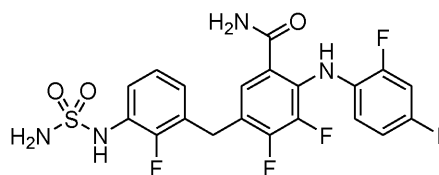


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфоамилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфамидирования 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 Е-8.

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(сульфоамино)фенил]метил]бензамид
[Химическая формула 182]



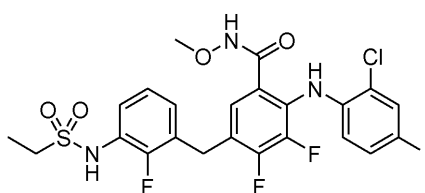
Искомое соединение синтезировали из трет-бутил-N-[[3-[[5-карбамоил-2,3-дифтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)фенил]метил]-2-фторфенил]сульфоамил]карбамата (соединение e11) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения b9. ЖХМС, m/z: 595 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,17 мин (условия проведения анализа: А).

Соединение Е-9.

2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-N-метоксибензамид

[Химическая формула 183]



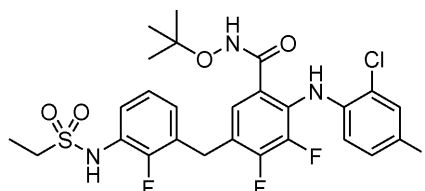
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифторбензоата (соединение b14) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксикамиингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 654 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,75 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение Е-10.

2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид

[Химическая формула 184]

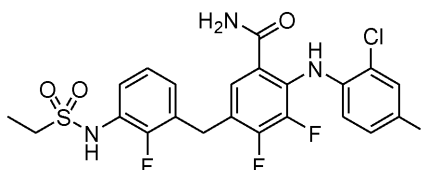


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифторбензоата (соединение b14) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксикамиингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 696 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,87 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение Е-11.

2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифторбензамид
[Химическая формула 185]



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 сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соот-

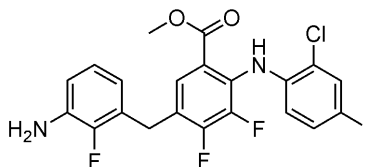
ветствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 624 [M+H]⁺.

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 186]



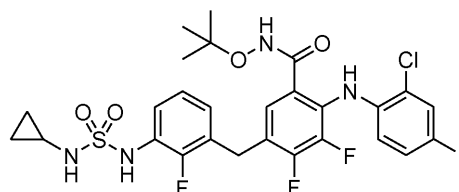
Искомое соединение синтезировали из метил-2-(2-хлор-4-йоданилино)-3,4-дифтор-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензоата (соединение b12) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a5, за исключением того, что гидрохлорид (3-амино-2-фторфенил)бороновой кислоты 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-(циклопропилсульфамоиламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид

[Химическая формула 187]



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.

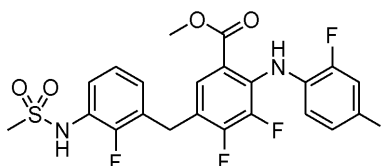
ЖХМС, m/z: 723 [M+H]⁺.

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 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 сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения A-25, за исключением того, что в качестве растворителя использовали пиридин.

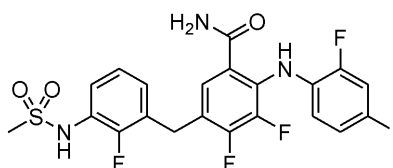
ЖХМС, m/z: 609 [M+H]⁺.

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 189]



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

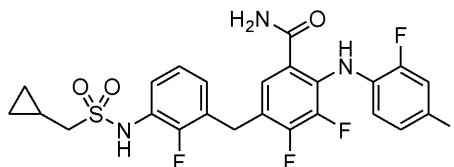
e20, 23,0 мг, 0,038 ммоль) в ТГФ (0,7 мл) и воде (0,3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем добавляли 1М раствор хлористоводородной кислоты (0,76 мл) и смесь дополнительно концентрировали при пониженном давлении. Затем к раствору полученной смеси в безводном ДМФ (0,3 мл) добавляли НООВt (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 7М 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 190]



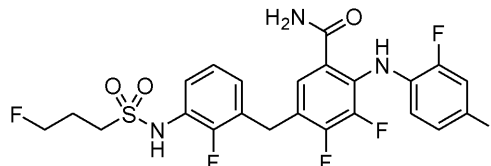
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения E-13. Однако на стадии сульфониламидирования 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 191]



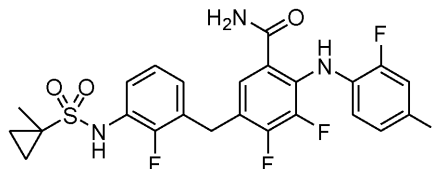
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения E-13. Однако безводный ДХМ использовали вместо 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 192]



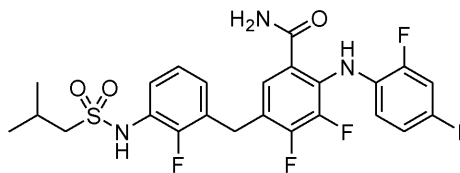
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения E-13. Однако на стадии сульфониламидирования 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 193]



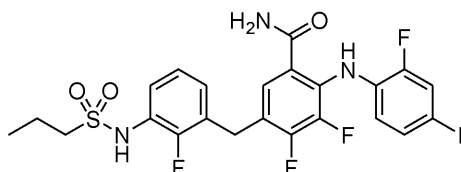
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения Е-13. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 636 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,77 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение E-18.

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(пропилсульфониламино)фенил]метил]бензамид

[Химическая формула 194]



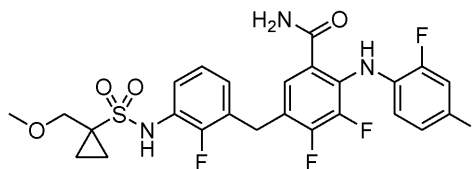
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения Е-13. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 622 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,72 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение E-19.

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-[[1-(метоксиметил)циклопропил]сульфониламино]фенил]метил]бензамид

[Химическая формула 195]



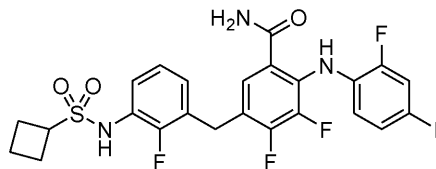
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения Е-13. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 664 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,73 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение E-20.

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

[Химическая формула 196]



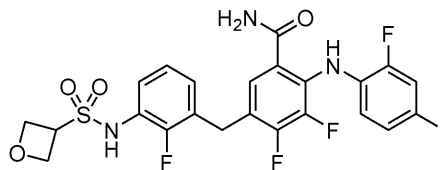
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения Е-13. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 634 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,73 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение E-21.

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(оксетан-3-илсульфониламино)фенил]метил]бензамид

[Химическая формула 197]



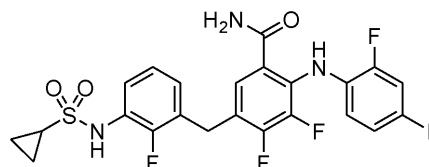
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25 и соединения E-13. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 636 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,61 мин (условия проведения анализа: B).

Соединение E-22.

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

[Химическая формула 198]



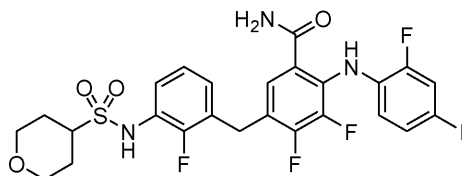
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25 и соединения E-13. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 620 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,68 мин (условия проведения анализа: B).

Соединение E-23.

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(оксан-4-илсульфониламино)фенил]метил]бензамид

[Химическая формула 199]



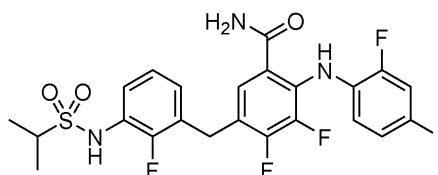
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25 и соединения E-13. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали 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: B).

Соединение E-24.

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(пропан-2-илсульфониламино)фенил]метил]бензамид

[Химическая формула 200]



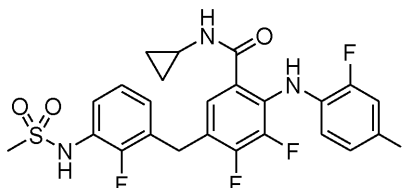
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения A-25 и соединения E-13. Однако на стадии сульфониламидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 622 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,71 мин (условия проведения анализа: B).

Соединение E-25.

N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензамид

[Химическая формула 201]



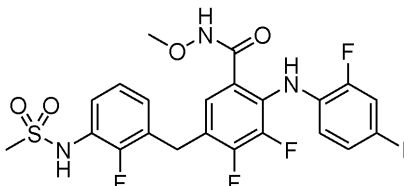
Искомое соединение синтезировали из метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензоат а(соединение e20) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2 и соединения a12. Однако соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксиаминогидрохлорида, 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 202]



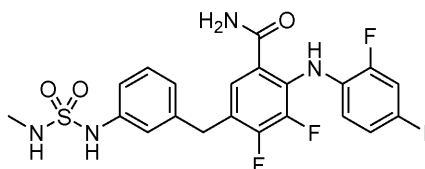
Искомое соединение синтезировали из метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензоата (соединение e20) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2 и соединения a12. Однако соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксиаминогидрохлорида, 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-(метилсульфамидо)фенил]метил]бензамид

[Химическая формула 203]



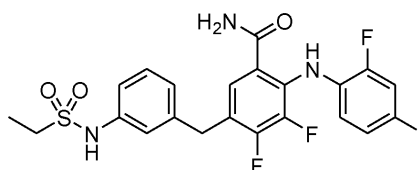
Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензамида (соединение c1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a5 и соединения A-25. Однако 3-аминофенилбороновую кислоту использовали вместо [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой 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 204]



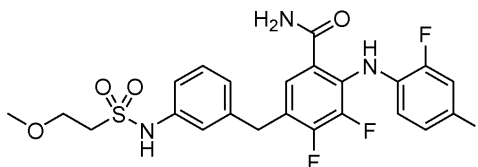
Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензамида (соединение c1) и соответствующего сульфониламинхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a5 и соединения

А-25. Однако 3-аминофенилбороновую кислоту использовали вместо [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой кислоты (соединение а4), которую использовали в примере получения соединения а5. На стадии сульфонамидирования 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 205]



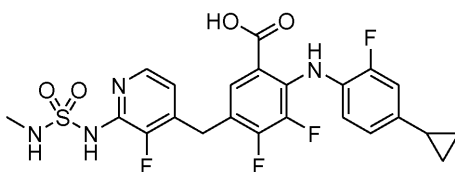
Искомое соединение синтезировали из 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензамида (соединение с1) и соответствующего сульфонила хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а5 и соединения А-25. Однако 3-аминофенилбороновую кислоту использовали вместо [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой кислоты (соединение а4), которую использовали в примере получения соединения а5. На стадии сульфонамидирования 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 206]



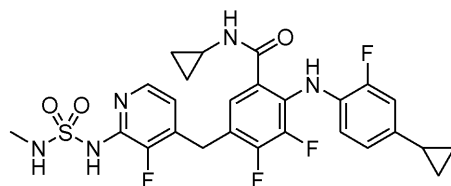
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение а7) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а9 и соединения А-1. ЖХМС, m/z: 525 [M+H]⁺.

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 207]



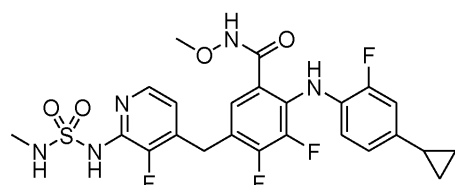
Искомое соединение синтезировали из 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение g2) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а10. ЖХМС, m/z: 564 [M+H]⁺.

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 208]



После добавления O-метилгидроксиламингидрохлорида (6,4 мг, 0,076 ммоль), пропила фосфонового

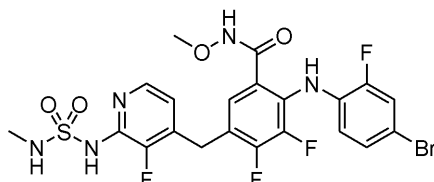
ангидрида (циклический тример) (56 мкл, 0,095 ммоль) и триэтиламина (27 мкл, 0,19 ммоль) к раствору 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойной кислоты (соединение g2, 20 мг, 0,038 ммоль), в безводном ДМФ (0,2 мл) смесь перемешивали при комнатной 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 209]



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.

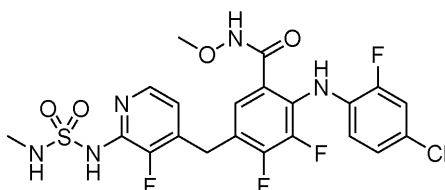
ЖХМС, m/z: 592 [M+H]⁺.

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 210]



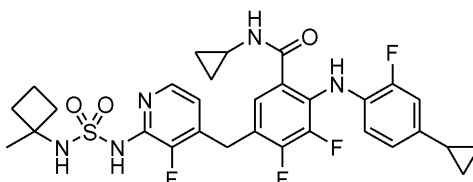
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение a7) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a21, соединения A-1 и соединения G-2. Однако хлорид меди(I) использовали вместо 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 211]

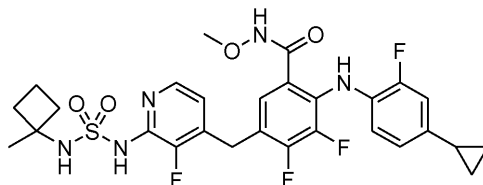


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение a6) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a9, соединения a7, соединения a12 и соединения A-1. Однако 1 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения a7, и триэтиламин использовали вместо ДИПЭА, который использовали в примере получения соединения a12. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12, и соответствующий 4-нитрофенилсульфат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфата, который использовали в примере получения соединения A-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 212]



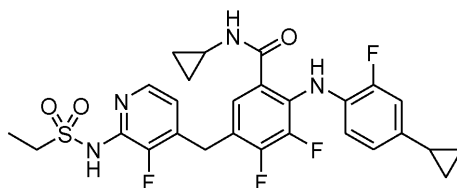
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а9, соединения а7, соединения а12 и соединения А-1. Однако 1М водный раствор гидроксида натрия 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 213]



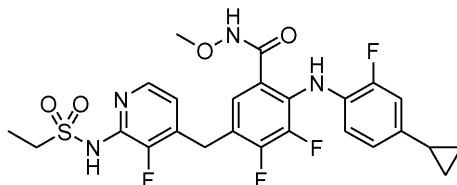
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения а9, соединения а7 и соединения а12. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали вместо пиридина и безводного ДМА соответственно, которые использовали в примере получения соединения А-25, и 1М 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 214]



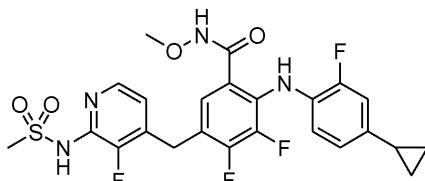
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6) и соответствующего сульфониламинохлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения а9, соединения а7 и соединения а12. Однако триэтиламин и безводный ДХМ использовали вместо пиридина и безводного ДМА соответственно, которые использовали в примере получения соединения А-25, и 1М 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: 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 215]



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 A-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 A-25, и 1M 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.

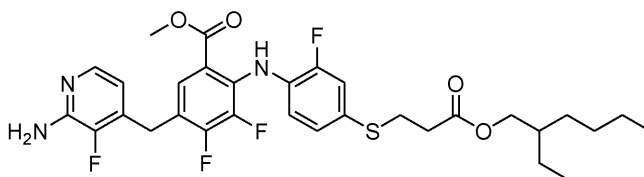
ЖХМС, m/z: 539 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,79 мин (условия проведения анализа: C).

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 216]



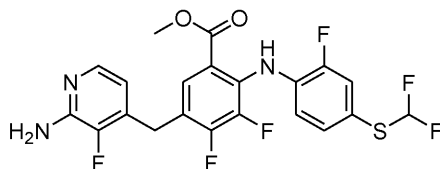
Суспензию метил-5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензоата (соединение a6, 500 мг, 0,941 ммоль), 2-этилгексил-3-меркаптопропионата (226 мг, 1,04 ммоль), Xantphos (109 мг, 0,188 ммоль), трис(дипалладий)дипалладия(0) (86 мг, 0,094 ммоль) и ДИПЭА (0,492 мл, 2,82 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 217]



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%

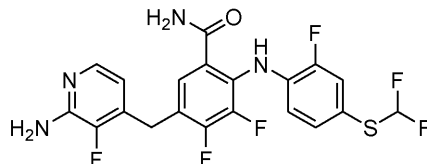
водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (195 мг, 43%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС, m/z: 488 [M+H]⁺.

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

Соединение h3.

5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-(диформетилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифторбензамид

[Химическая формула 218]



Смесь метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-(диформетилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифторбензоата (соединение h2, 60,0 мг, 0,123 ммоль) и 7М 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.

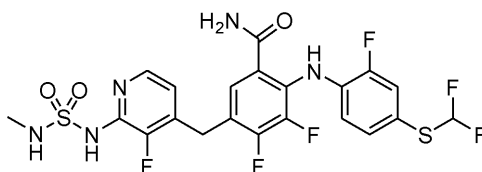
ЖХМС, m/z: 473 [M+H]⁺.

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

Соединение H-1.

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

[Химическая формула 219]



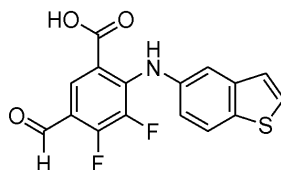
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-(диформетилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифторбензоата (соединение h3) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 566 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,49 мин (условия проведения анализа: B).

Соединение h4.

2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифтор-5-формилбензойная кислота

[Химическая формула 220]



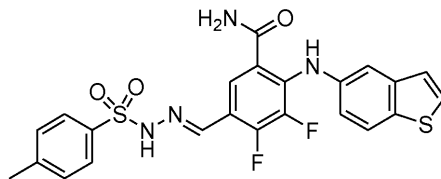
Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (2,53 г, 17,9 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) охлаждали до -78°C, в атмосфере азота добавляли 1,6М раствор n-бутиллития в гексане (11,2 мл, 17,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь при -78°C добавляли к раствору 2,3,4-трифторбензойной кислоты (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 1,3М раствор бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (15,1 мл, 19,6 ммоль) и полученную выше смесь и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После добавления к реакционной смеси 2М раствора хлористоводородной кислоты и перемешивания в течение 24 ч добавляли воду и 2М 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: C).

Соединение h5.

2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифтор-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензамид

[Химическая формула 221]



После добавления НООВt (595 мг, 3,65 ммоль) и ЭДК·НСl (699 мг, 3,65 ммоль) к суспензии 2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифтор-5-формилбензойная кислота (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 7М 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 0,1М 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.

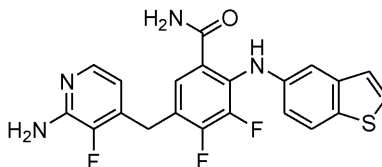
ЖХМС, m/z: 501 [M+H]⁺.

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 222]



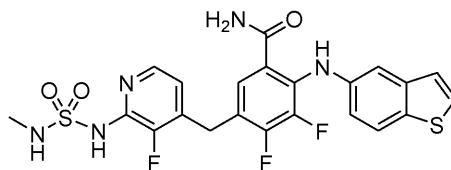
Искомое соединение синтезировали из 2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифтор-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензамида (соединение h5) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a5 и соединения a6. ЖХМС, m/z: 429 [M+H]⁺.

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-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 223]



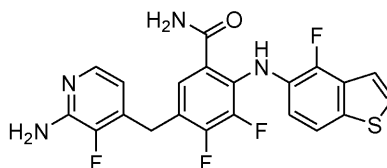
Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифторбензамида (соединение h7) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 522 [M+H]⁺.

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 224]



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-N¹-(хлорметил)триэтилендиаминбис(тетрафторборат) (9,5 мг, 0,027

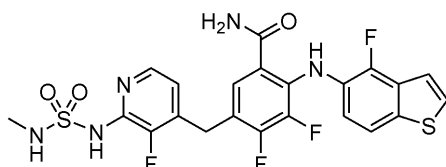
ммоль) и смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Затем добавляли N-фтор-N'-(хлорметил)триэтилендиаминбис(тетрафторборат) (8,0 мг, 0,023 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной 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-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 225]



Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-[(4-фтор-1-бензотиофен-5-ил)амино]бензида (соединение h8) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1.

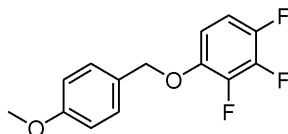
ЖХМС, m/z: 540 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,10 мин (условия проведения анализа: А).

Соединение h9.

1,2,3-трифтор-4-[(4-метоксифенил)метокси]бензол

[Химическая формула 226]

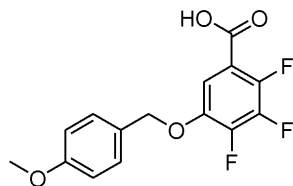


Карбонат калия (9,90 г, 71,6 ммоль) и 4-метоксибензилхлорид (5,55 мл, 40,9 ммоль) добавляли к раствору 2,3,4-трифторфенола (5,05 г, 34,1 ммоль) в безводном ацетоне (101 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 8 ч. К реакционной смеси добавляли воду (150 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический 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

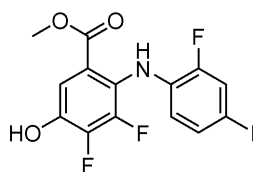
[Химическая формула 227]



Раствор 2,2,6,6-тетрамилпиперидина (4,15 мл, 24,6 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) охлаждали до -78°C и затем в атмосфере азота добавляли 1,6М 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 228]



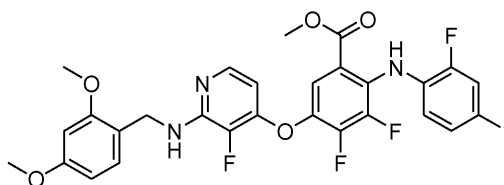
Искомое соединение синтезировали из 2,3,4-трифтор-5-[(4-метоксифенил)метокси]бензойной кислоты (соединение h10) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения c5, соединения a1 и соединения ab. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения c5, 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 229]



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(1)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 получали искомое соединение (168 мг, 28%) в виде вспененного вещества.

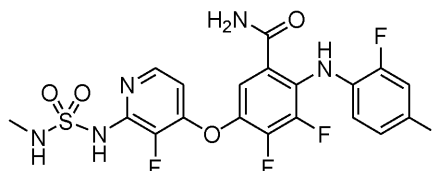
ЖХМС, m/z: 684 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,07 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение H-4.

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

[Химическая формула 230]



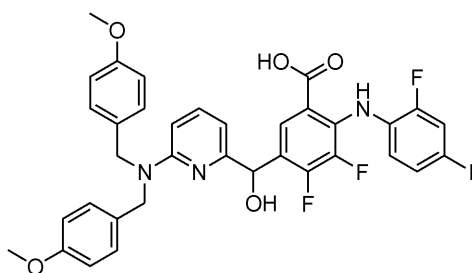
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]окси-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение h14) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения ab, соединения E-13 и соединения A-1. ЖХМС, m/z: 612 [M+H]⁺.

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 231]



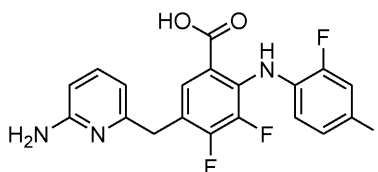
Раствор 6-бром-N,N-бис(4-метоксифенил)пиридин-2-амина (1,22 г, 2,95 ммоль) в безводном ТГФ (12 мл) охлаждали до -40°C и затем в атмосфере азота добавляли 1,6М раствор бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (1,85 мл, 2,95 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь при -78°C добавляли 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 1М 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,06 мин (условия проведения анализа: E).

Соединение h18.

5-[(6-аминопиридин-2-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойная кислота

[Химическая формула 232]



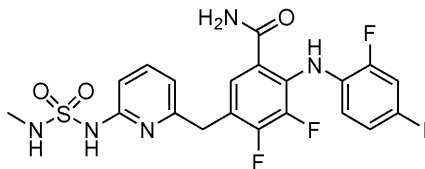
Триэтилсилан (0,129 мл, 0,810 ммоль), трифторуксусную кислоту (0,520 мл, 6,75 ммоль) и трифторметансульфовую кислоту (14 мкл, 0,162 ммоль) добавляли к раствору 5-[[6-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]пиридин-2-ил]-гидроксиметил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензойной кислоты (соединение h17, 130 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 трифторметансульфовую 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 получали искомое соединение (72,7 мг, 90%) в виде розового твердого вещества. ЖХМС, m/z : 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,61 мин (условия проведения анализа: C).

Соединение H-5.

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[6-(метилсульфамойламино)пиридин-2-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 233]



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 a8 и соединения A-1.

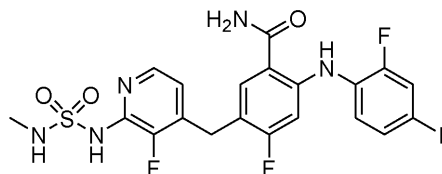
ЖХМС, m/z : 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,19 мин (условия проведения анализа: A).

Соединение I-1.

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

[Химическая формула 234]



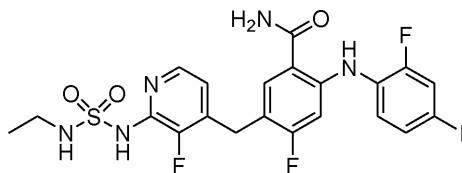
Искомое соединение синтезировали из 2,4-дифтор-5-винилбензойной кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с5, соединения с6, соединения с1, соединения а5, соединения а6 и соединения А-1. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали 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 235]



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.

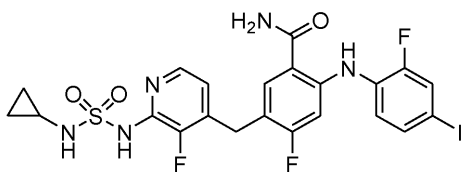
ЖХМС, m/z: 606 [M+H]⁺.

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 236]



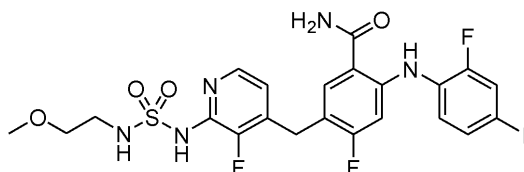
Искомое соединение синтезировали из 2,4-дифтор-5-винилбензойной кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с5, соединения с6, соединения с1, соединения а5, соединения а6 и соединения А-1. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали 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 237]



Искомое соединение синтезировали из 2,4-дифтор-5-винилбензойной кислоты при таких же усло-

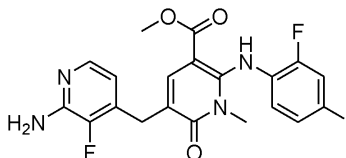
виях, как описанные в примерах получения соединения с5, соединения с6, соединения с1, соединения а5, соединения а6 и соединения А-1. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения с5, и соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали 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 238]



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%).

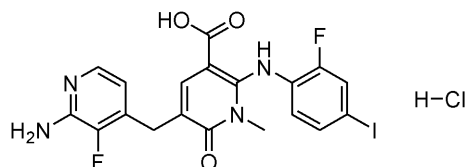
ЖХМС, m/z: 527 [M+H]⁺.

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 239]



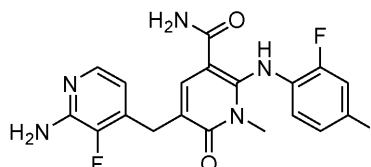
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение j1) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а7. ЖХМС, m/z: 513 [M+H]⁺.

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 240]



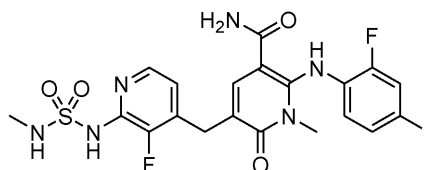
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а8. ЖХМС, m/z: 512 [M+H]⁺.

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 241]



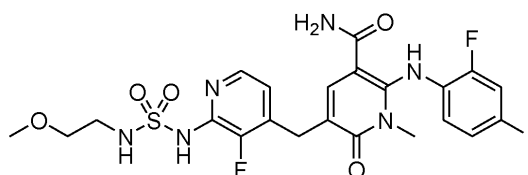
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение j3) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. ЖХМС, m/z: 605 [M+H]⁺.

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 242]



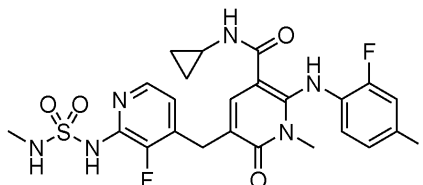
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а8 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат 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 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 а8 и соединения А-1.

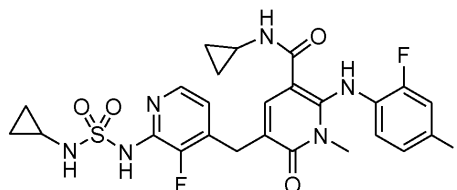
ЖХМС, m/z: 645 [M+H]⁺.

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 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) 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.

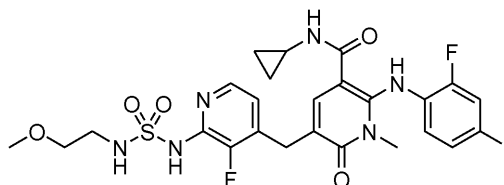
ЖХМС, m/z: 671 [M+H]⁺.

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 245]



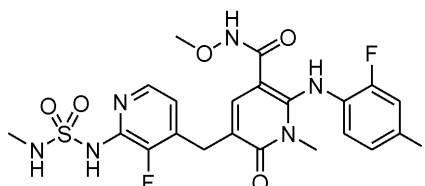
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1. ЖХМС, m/z: 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 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) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a12 и соединения A-1.

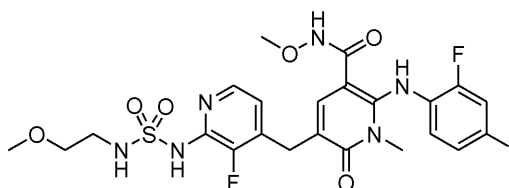
ЖХМС, m/z: 635 [M+H]⁺.

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 247]



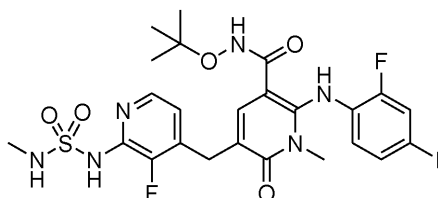
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) и соответствующего амина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a12 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-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 248]

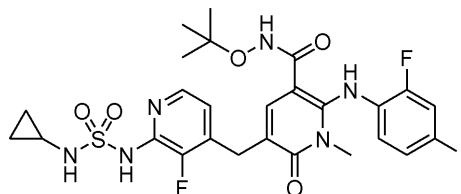


Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a12 и соединения А-1. ЖХМС, m/z: 677 [M+H]⁺.

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 249]

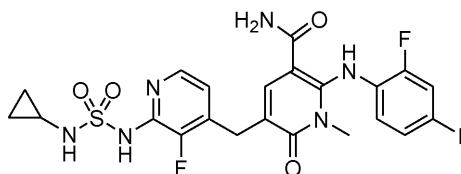


Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a12 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат 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 250]

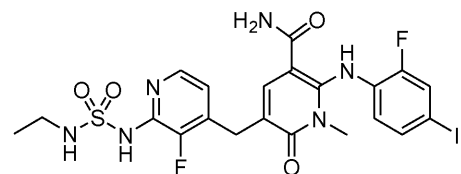


Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 631 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,37 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение J-14.

5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид
[Химическая формула 251]



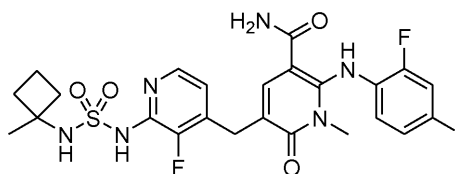
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 619 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,35 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение J-15.

2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоамино]пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

[Химическая формула 252]



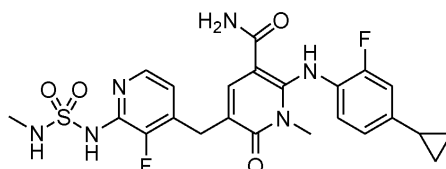
Искомое соединение синтезировали из гидрохлорида 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j2) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a8 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат 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: С).

Соединение J-3.

2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоамино)пиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

[Химическая формула 253]



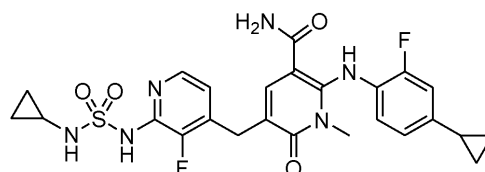
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение j3) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a9 и соединения A-1. ЖХМС, m/z: 519 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,31 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение J-4.

2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-5-[[2-(циклопропилсульфамоамино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

[Химическая формула 254]



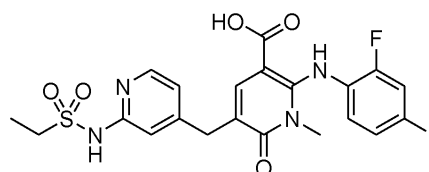
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение j3) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a9 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали 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: В).

Соединение j12.

5-[[2-(этилсульфониламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновая кислота

[Химическая формула 255]



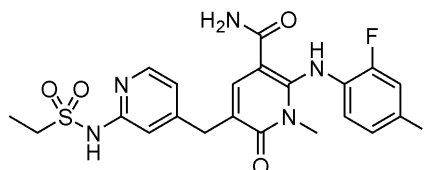
Искомое соединение синтезировали из 2-амино-4-(гидроксиэтил)пиридина при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения j1, соединения A-25 и соединения a7. Однако соответствующий сульфонилхлорид использовали вместо метилсульфамоилхлорида, который использовали в примере получения соединения A-25. На стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. ЖХМС, m/z: 587 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,64 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение J-12.

5-[[2-(этилсульфониламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

[Химическая формула 256]



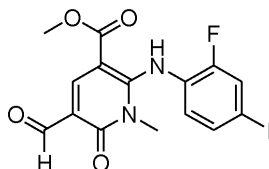
Раствор 5-[[2-(этилсульфониламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение j12, 10 мг, 0,017 ммоль) и хлорида аммония (2,74 мг, 0,051 ммоль) в ДМФ (85 мкл) охлаждали до 0°C и затем добавляли ГАТУ (13,0 мг, 0,034 ммоль) и ДИПЭА (17,9 мкл, 0,102 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: В).

Соединение k1.

Метил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-формил-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилат

[Химическая формула 257]



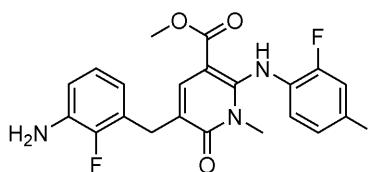
После добавления (хлорметилен)диметилиминийхлорида (168 мг, 1,31 ммоль) к раствору метил-2-(2-фтор-4-йодфениламино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (132 мг, 0,328 ммоль) в ацетонитриле (2,7 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли 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: С).

Соединение k4.

Метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилат

[Химическая формула 258]



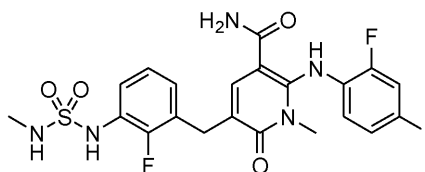
Искомое соединение синтезировали из метил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-формил-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k1) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a2, соединения a5 и соединения ab. Однако 2-нитробензол-1-сульфоногидразид использовали вместо 4-метилбензолсульфонилгидразида, 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 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 a8 и соединения A-1.

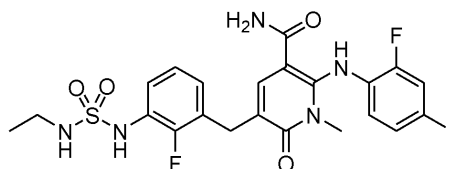
ЖХМС, m/z: 604 [M+H]⁺.

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 260]



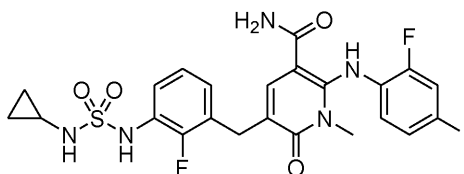
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a8 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-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 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) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a8 и соединения A-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения A-1.

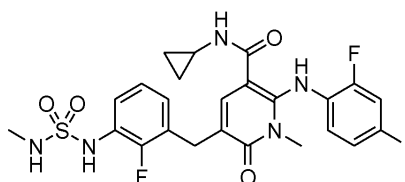
ЖХМС, m/z: 630 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,43 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение К-4.

N-циклопропил-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]-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) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a10 и соединения A-1. ЖХМС, m/z: 644

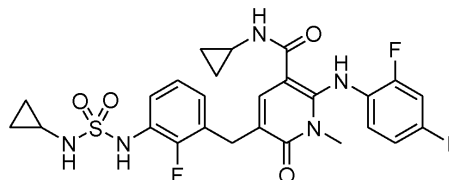
[M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,48 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение К-5.

N-циклопропил-5-[[3-(циклопропилсульфамоиамино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксаимид

[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) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a10 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1.

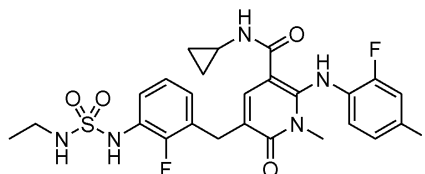
ЖХМС, m/z: 670 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,53 мин (условия проведения анализа: В).

Соединение К-13.

N-циклопропил-5-[[3-(этилсульфамоиамино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксаимид

[Химическая формула 264]



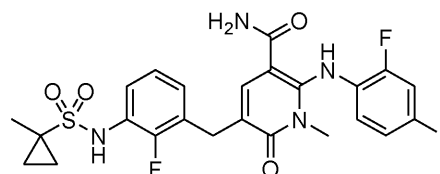
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a10 и соединения А-1. Однако соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-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)сульфониламино]фенил]метил]-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксаимид

[Химическая формула 265]



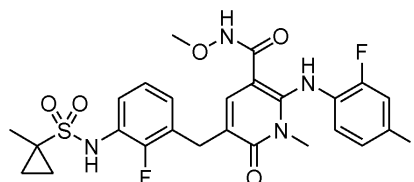
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a8. Однако на стадии сульфониламидирования 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)сульфониламино]фенил]метил]-N-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксаимид

[Химическая формула 266]

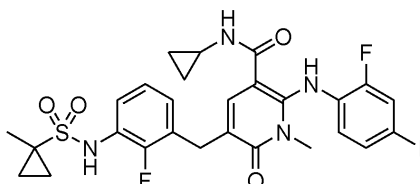


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) и соответствующего сульфонил-хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксикамингидрохлорида, 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 267]

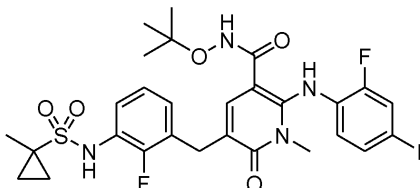


Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) и соответствующего сульфонил-хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a8. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Соответствующий амин использовали вместо 7M 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)сульфониламино]фенил]метил]-1-метил-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]-6-оксопиридин-3-карбоксамид
[Химическая формула 268]



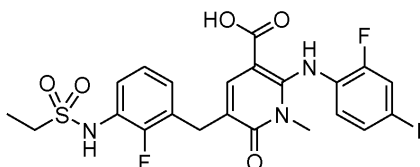
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) и соответствующего сульфонил-хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25, соединения b2 и соединения a12. Однако 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 269]



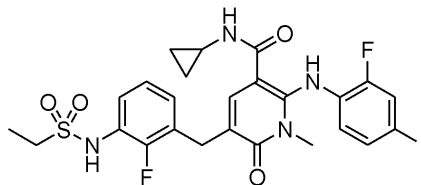
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение k4) и соответствующего сульфонил-хлорида при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения А-25 и соединения b2. Однако на стадии сульфонамидирования 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 270]



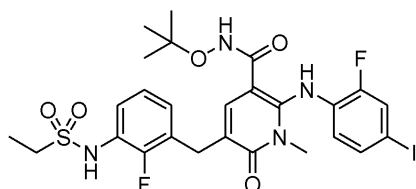
Искомое соединение синтезировали из 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение k11) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a10. ЖХМС, m/z: 643 [M+H]⁺.

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 271]



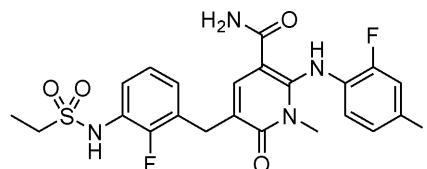
Искомое соединение синтезировали из 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение k11) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a12. ЖХМС, m/z: 675 [M+H]⁺.

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 272]



После добавления НООвт (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°C добавляли 7М раствор аммиака в Ме-ОН (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.

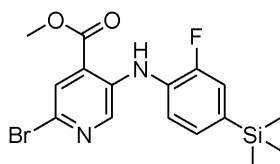
ЖХМС, m/z: 603 [M+H]⁺.

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 273]

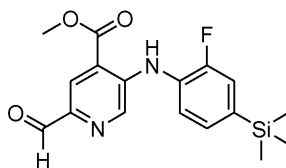


Искомое соединение синтезировали из 2-бром-5-фторпиридин-4-карбоновой кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с5 и соединения a1. Однако 2-фтор-4-триметилсилиланилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения с5. ЖХМС, m/z: 397 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,17 мин (условия проведения анализа: G).

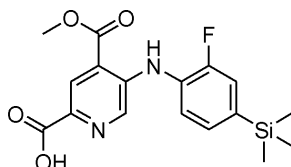
Соединение 13а.

Метил-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-2-формилпиридин-4-карбоксилат
[Химическая формула 274]



Соединение 13b.

5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-4-метоксикаронилпиридин-2-карбоновая кислота
[Химическая формула 275]



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), Xantphos (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 13а (0,4 г, 18%) и соединение 13b (1,4 г, 61%), каждое из них в виде желтого твердого вещества.

Соединение 13а ЖХМС, m/z: 347 [M+H]⁺.

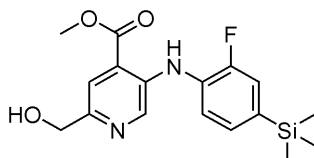
ВЭЖХ, время удерживания: 1,06 мин (условия проведения анализа: G).

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 276]

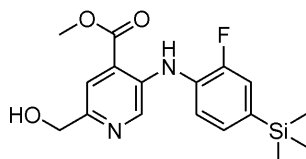


После добавления 1M раствора комплекса боран-тетрагидрофуран в ТГФ (4,33 мл, 4,33 ммоль) к раствору метил-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-2-формилпиридин-4-карбоксилата (соединение 13а, 500 мг, 1,44 ммоль) в безводном ТГФ (14 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной 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 277]



После добавления комплекса боран-диметилсульфид (0,747 мл, 7,86 ммоль) к раствору 5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-4-метоксикаронилпиридин-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

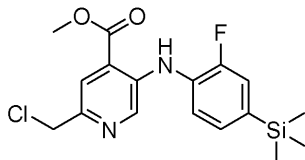
пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (350 мг, 64%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС, m/z : 349 $[M+H]^+$.

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 278]



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 искомое соединение в виде неочищенного продукта (400 мг).

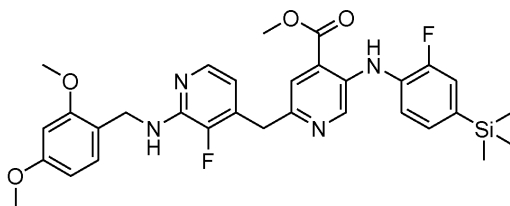
ЖХМС, m/z : 367 $[M+H]^+$.

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 279]



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), тетракистрифенилфосфинпалладия (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.

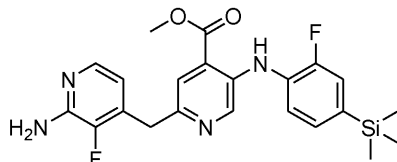
ЖХМС, m/z : 593 $[M+H]^+$.

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 280]

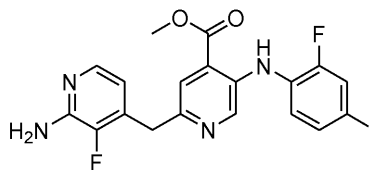


Искомое соединение синтезировали из метил-2-[[2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]метил]-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилата (соединение 16) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения а6. ЖХМС, m/z : 443 $[M+H]^+$.

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 281]



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.

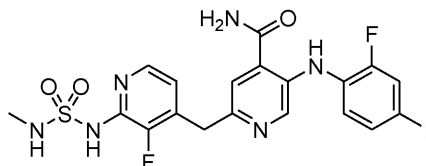
ЖХМС, m/z: 497 [M+H]⁺.

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-карбоксамида

[Химическая формула 282]



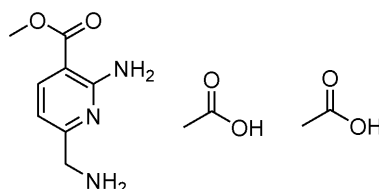
Искомое соединение синтезировали из метил-2-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-4-карбоксилата (соединение 18) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a7, соединение K-10 и соединение A-1. ЖХМС, m/z: 575 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,36 мин (условия проведения анализа: B).

Соединение m1.

Метил-2-амино-6-(аминометил)пиридин-3-карбоксилатдиацетат

[Химическая формула 283]



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).

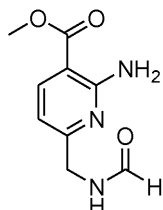
ЖХМС, m/z: 182 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,26 мин (условия проведения анализа: G).

Соединение m2.

Метил-2-амино-6-(формамидметил)пиридин-3-карбоксилат

[Химическая формула 284]



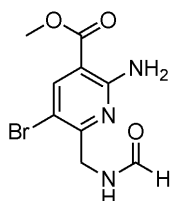
Уксусный ангидрид (115 мл, 1,22 моль) в течение 30 мин добавляли к раствору метил-2-амино-6-(аминометил)пиридин-3-карбоксилатдиацетата (соединение m1, 14,7 г, 48,8 ммоль) в муравьиной кисло-

те (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 раствором, 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 285]

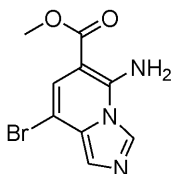


После проводимого несколькими порциями добавления N-бромсукцинимид (7,87 г, 44,2 ммоль) к раствору метил-2-амино-6-(формамидметил)пиридин-3-карбоксилата (соединение m2, 9,25 г, 44,2 ммоль) в безводном ацетонитриле (400 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь 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 286]



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 безводным 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.

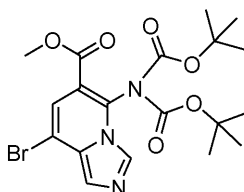
ЖХМС, m/z: 270 [M+H]⁺.

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-a]пиридин-6-карбоксилат

[Химическая формула 287]



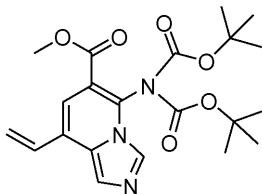
После добавления 4-диметиламинопиридина (143 мг, 1,17 ммоль) к раствору метил-5-амино-8-бромимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксилата (соединение m4, 1,58 г, 5,85 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (3,19 г, 14,6 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную 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 288]



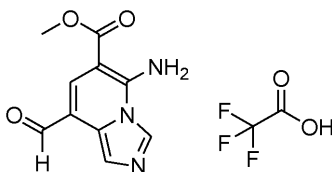
Смешанную суспензию метил-5-[бис[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]-8-бромимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (соединение m5, 2,5 г, 5,32 ммоль), винилтрифторбората калия (1,07 г, 7,97 ммоль), тетракистрифенилфосфинпалладия (614 мг, 0,532 ммоль) и карбоната цезия (5,20 г, 16,0 ммоль) в 1,4-диоксане (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 289]



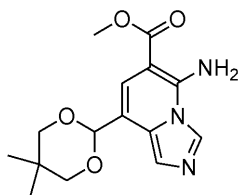
Искомое соединение синтезировали из метил-5-[бис[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]-8-этилимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (соединение m6) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения c6 и соединение ab. ЖХМС, m/z: 220 [M+H]⁺.

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 290]



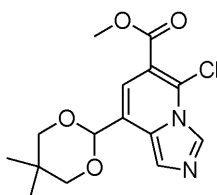
Суспензию метил-5-амино-8-формилимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилаттрифторацетата (соединение m8, 475 мг, 1,43 ммоль), моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (54,2 мг, 0,285 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-пропандиола (742 мг, 7,13 ммоль) в толуоле (30 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. К реакционной 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 291]



Суспензию метил-5-амино-8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата

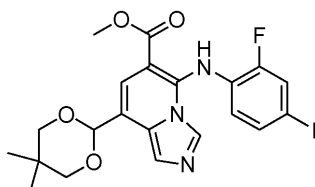
(соединение m9, 340 мг, 1,11 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли хлорид меди(I) (165 мг, 1,67 ммоль) и хлорид меди(II) (225 мг, 1,67 ммоль). Затем добавляли трет-бутилнитрит (172 мг, 1,67 ммоль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную 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-a]пиридин-6-карбоксилат

[Химическая формула 292]



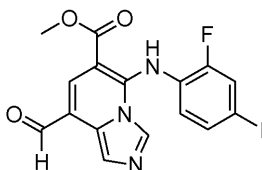
Суспензию метил-5-хлор-8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксилата (соединение m10, 237 мг, 0,730 ммоль), карбоната цезия (713 мг, 2,19 ммоль) и 2-фтор-4-йоданилина (346 мг, 1,46 ммоль) в ДМА (4 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, 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-a]пиридин-6-карбоксилат

[Химическая формула 293]



Смешанную суспензию метил-8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-a]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.

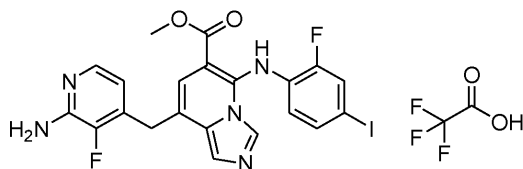
ЖХМС, m/z: 440 [M+H]⁺.

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-a]пиридин-6-карбоксилаттрифторацетат

[Химическая формула 294]



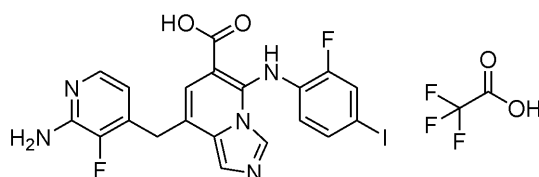
Искомое соединение синтезировали из метил-5-(2-фтор-4-йоданилино)-8-формилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксилата (соединение m12) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a2, соединения a5 и соединения a6. Однако MeOH использовали вместо EtOH, который использовали в примере 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 295]



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.

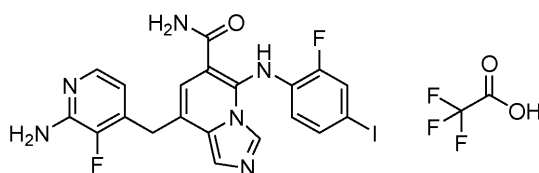
ЖХМС, m/z: 522 [M+H]⁺.

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 296]



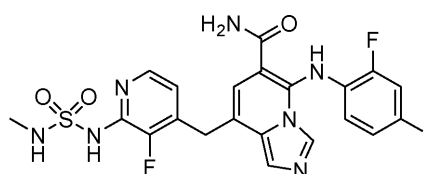
Раствор трифторацетата 8-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (соединение m16, 42 мг, 0,066 ммоль) в ДМФ (1,6 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли ГАТУ (390 мг, 1,03 ммоль), хлорид аммония (67,2 мг, 1,26 ммоль) и ДИПЭА (0,253 мл, 1,45 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-(метилсульфамоиамино)пиридин-4-ил]метил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксамид

[Химическая формула 297]



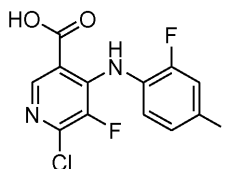
Искомое соединение синтезировали из 8-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксамидтрифторацетата (соединение m17) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 614 [M+H]⁺.

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 298]

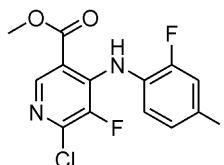


Раствор 2-фтор-4-йоданилина (2,26 г, 9,52 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) охлаждали до -78°C и затем добавляли 2М раствор ДАЛ в смеси ТГФ/гептан/этилбензол (7,14 мл, 14,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор 4,6-дихлор-5-фторпиридин-3-карбоновой кислоты (1,00 г, 4,76 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли воду и 6М раствор хлористоводородной кислоты для доведения значения рН 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 n2.

Метил-6-хлор-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-3-карбоксилат
[Химическая формула 299]

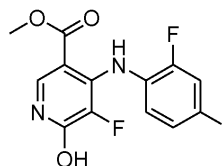


Искомое соединение синтезировали из 6-хлор-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-3-карбоновой кислоты (соединение n1) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения a1. ЖХМС, m/z: 425 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 1,04 мин (условия проведения анализа: G).

Соединение n3.

Метил-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидроксипиридин-3-карбоксилат
[Химическая формула 300]

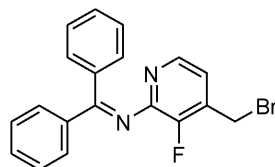


Карбонат калия (570 мг, 4,12 ммоль) и N-гидроксиацетамид (186 мг, 2,47 ммоль) добавляли к раствору метил-6-хлор-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-3-карбоксилата (соединение n2, 350 мг, 0,824 ммоль) в ДМСО (2,75 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду и 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 n4.

N-[4-(бромметил)-3-фторпиридин-2-ил]-1,1-дифенилметанимин
[Химическая формула 301]



ДИПЭА (3,93 мл, 22,5 ммоль) и ангидрид метансульфонової 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.

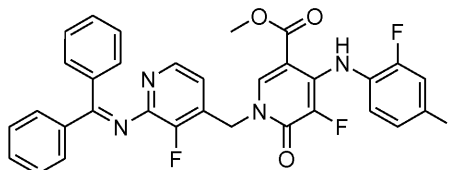
ЖХМС, m/z: 369 [M+H]⁺.

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 302]



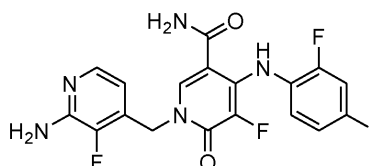
Гидрид лития (1,85 мг, 0,222 ммоль) добавляли к раствору метил-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидроксипиридин-3-карбоксилата (соединение п3, 30 мг, 0,074 ммоль) в безводном ДМФ (0,739 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли раствор N-[4-(бромметил)-3-фторпиридин-2-ил]-1,1-дифенилметанимина (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 гидрида 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-карбоксамида

[Химическая формула 303]



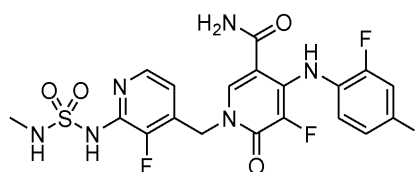
Искомое соединение синтезировали из метил-1-[[2-(бензгидрилиденамино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение п5) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения аб, соединения а7 и соединения К-10. Однако на начальной стадии реакции, которую проводили при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения аб, 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-карбоксамида

[Химическая формула 304]



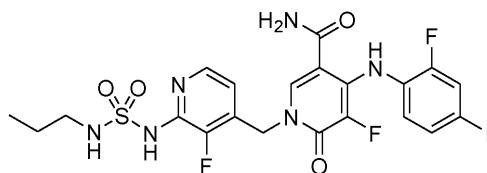
Искомое соединение синтезировали из 1-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-оксопиридин-3-карбоксамида (соединение п8) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1. ЖХМС, m/z: 609 [M+H]⁺.

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 305]



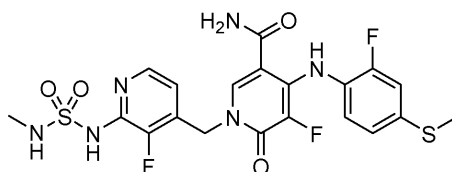
Искомое соединение синтезировали из 1-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение p8) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения A-1. ЖХМС, m/z: 637 [M+H]⁺.

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 306]



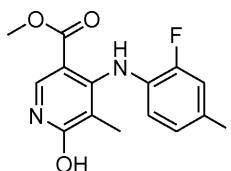
Искомое соединение синтезировали из 1-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение p8) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения a16 и соединения A-1. ЖХМС, m/z: 529 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,88 мин (условия проведения анализа: А).

Соединение p3.

Метил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидрокси-5-метилпиридин-3-карбоксилат

[Химическая формула 307]



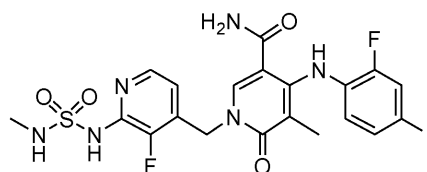
Искомое соединение синтезировали из 4,6-дихлор-5-метилпиридин-3-карбоновой кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения c5, соединения a1 и соединения p3. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения c5. 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 308]



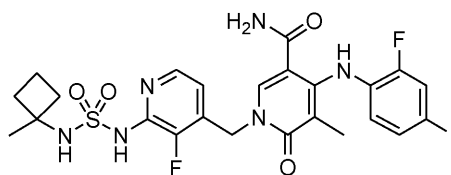
Искомое соединение синтезировали из метил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидрокси-5-метилпиридин-3-карбоксилата (соединение p3) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения n4, соединения b2, соединения m17, соединения ab и соединения A-1. Однако 2М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения b2, и 4М 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: С).

Соединение Р-3.

4-(2-фтор-4-йоданилино)-1-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоамино]пиридин-4-ил]метил]-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксамид

[Химическая формула 309]



Искомое соединение синтезировали из метил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидрокси-5-метилпиридин-3-карбоксилата (соединение р3) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения п4, соединения б2, соединения м17, соединения аб и соединения А-1. Однако 2М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения б2, 4 М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане использовали вместо трифторуксусной кислоты, которую использовали в примере получения соединения аб, и соответствующий 4-нитрофенилсульфамат использовали вместо 4-нитрофенилметилсульфамата, который использовали в примере получения соединения А-1.

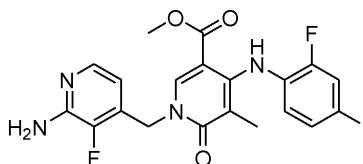
ЖХМС, m/z: 659 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,76 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение р9.

Метил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидрокси-5-метилпиридин-3-карбоксилат

[Химическая формула 310]



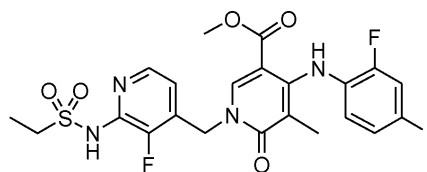
Искомое соединение синтезировали из метил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидрокси-5-метилпиридин-3-карбоксилата (соединение р3) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения п4 и соединения аб. Однако ди-трет-бутил-2-[4-(бромметил)-3-фторпиридин-2-ил]иминопропандиоат использовали вместо N-[4-(бромметил)-3-фторпиридин-2-ил]-1,1-дифенилметанимина, который использовали в примере получения соединения п4, и 4М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане использовали вместо трифторуксусной кислоты, которую использовали в примере получения соединения аб. ЖХМС, m/z: 527 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,72 мин (условия проведения анализа: G).

Соединение р10.

Метил-1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилат

[Химическая формула 311]



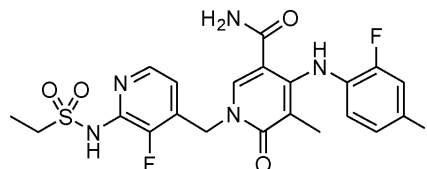
Искомое соединение синтезировали из метил-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидрокси-5-метилпиридин-3-карбоксилата (соединение р9) и этилсульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25, за исключением того, что ДИПЭА использовали вместо пиридина и что безводный ДХМ использовали 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 312]



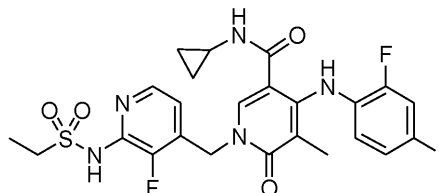
Искомое соединение синтезировали из метил-1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение p10) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2 и соединения К-10. Однако 1М водный раствор гидроксида натрия 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-карбоксаимид

[Химическая формула 313]



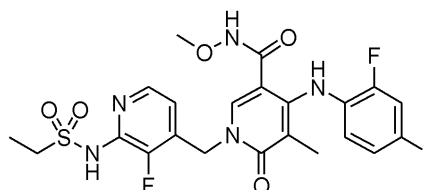
Искомое соединение синтезировали из метил-1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение p10) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2 и соединения К-10. Однако 1М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения b2, и соответствующий амин использовали вместо 7М 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-карбоксаимид

[Химическая формула 314]



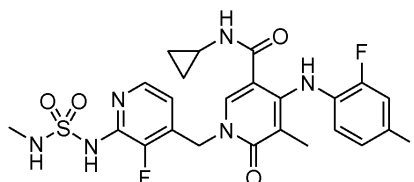
Искомое соединение синтезировали из метил-1-[[2-(этилсульфониламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение p10) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2 и соединения К-10. Однако 1М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения b2, и соответствующий амин использовали вместо 7М 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-(метилсульфамидо)пиридин-4-ил]метил]-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксаимид

[Химическая формула 315]



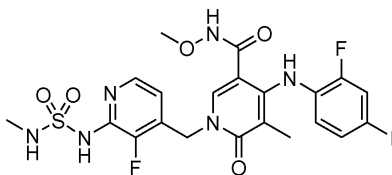
Искомое соединение синтезировали из метил-1-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение p9) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a12 и соединения А-25. Однако соответствующий амин использовали вместо трет-бутоксамингидрохлорида, 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 316]



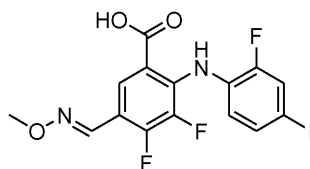
Искомое соединение синтезировали из метил-1-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метил-6-оксопиридин-3-карбоксилата (соединение p9) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения b2, соединения a12 и соединения A-25. Однако соответствующий амин использовали 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 317]

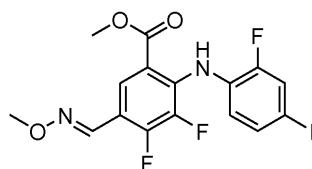


После суспендирования 3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-5-формилбензойной кислоты (20,0 г, 47,5 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли метилгидроксиламингидрохлорид (4,73 г, 56,6 ммоль) и триэтиламин (5,75 г, 56,8 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли воду (200 мл), затем значение pH смеси устанавливали равным 5 с помощью 1М 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 318]

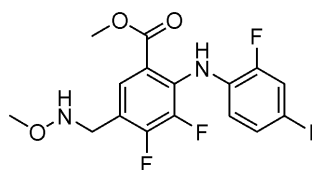


Смешанную суспензию 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-метоксииминометил]бензойной кислоты (соединение aa01, 6,00 г, 13,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) и MeOH (50 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли 2М раствор диазометилтриметилсилана в гексане (10 мл, 20 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре 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%) серовато-белое твердое вещество.

Соединение aa03.

Метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(метоксиамино)метил]бензоат

[Химическая формула 319]

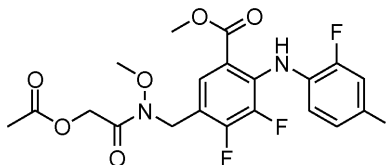


Раствор метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-метоксииминометил]бензоата (соединение aa02, 5,00 г, 10,8 ммоль) в дихлорметане (200 мл) охлаждали до 0°C и добавляли затем дихлоруксусную кислоту (11,0 г, 86,2 ммоль) и комплекс боран-пиридин (7,93 г, 86,2 ммоль) и смесь перемешивали

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.

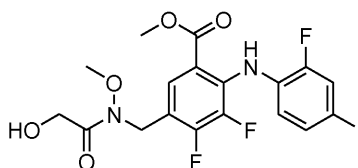
Метил-5-[[2-(ацетилоксиацетил)метоксиамино]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоат
[Химическая формула 320]



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 рассолом 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 321]

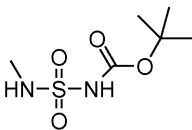


После растворения метил-5-[[2-(ацетилоксиацетил)метоксиамино]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение aa04, 2,20 г, 3,89 ммоль) в метаноле (100 мл) при 0°C добавляли карбонат калия (536 мг, 3,88 ммоль) и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли водный раствор хлорида аммония, затем смесь дважды экстрагировали дихлорметаном. Органический слой дважды промывали насыщенным рассолом 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 322]

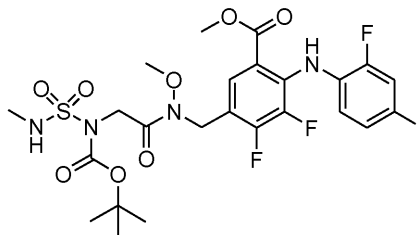


После растворения 2-метилпропан-2-ола (4,3 г, 58,1 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при -5°C добавляли хлорсульфонилизотиоцианат (8,15 г, 58,5 ммоль) и смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. Дополнительно добавляли триэтиламин (17,4 г, 172 ммоль) и 2 М раствор метиламина в дихлорметане (30 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали 1 М раствором хлористоводородной кислоты и насыщенным рассолом 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 323]

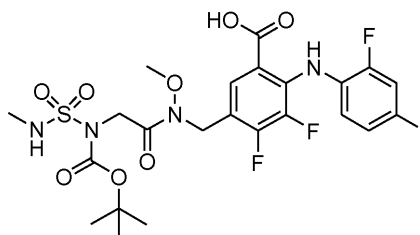


После растворения метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-гидроксиацетил]метоксиамино]метил]бензоата (соединение aa05, 1,80 г, 3,43 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли трифенилфосфин (1,35 г, 5,15 ммоль) и трет-бутил-N-(метилсульфамоил)карбамат (соединение aa06, 865 мг, 4,11 ммоль). При 0°C 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 концентрировали 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 324]

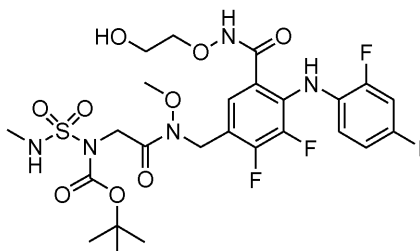


Раствор метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[метокси-[2-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил-(метилсульфамоил)амино]ацетил]амино]метил]бензоата (соединение aa07, 1,50 г, 2,09 ммоль) в ТГФ (50 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли 1М водный раствор гидроксида лития (20,9 мл, 20,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После добавления к реакционной смеси 1М 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 325]



После добавления ЭДК·HCl (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.

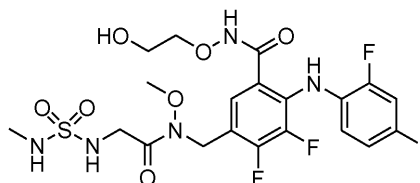
ЖХМС, m/z: 762 [M+H]⁺.

ВЭЖХ, время удерживания: 0,89 мин (условия проведения анализа: С).

Соединение АА-1.

3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-(2-гидроксиэтокси)-5-[[метокси-[2-(метилсульфамоиламино)ацетил]амино]метил]бензамид

[Химическая формула 326]



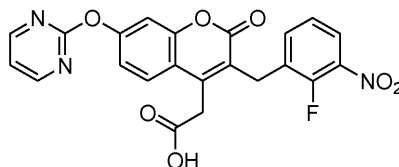
После растворения трет-бутил-N-[2-[[2,3-дифтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-5-(2-гидроксиэтоксикарбамоил)фенил]метилметоксиамино]-2-оксоэтил]-N-(метилсульфамойл)карбамата (соединение аа09, 84,9 мг, 1,11 ммоль) в 4 М растворе хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (1,7 мл) раствор перемешивали при комнатной 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 аа19.

2-[3-[(2-фтор-3-нитрофенил)метил]-2-оксо-7-пиримидин-2-илоксихромен-4-ил]уксусная кислота

[Химическая формула 327]

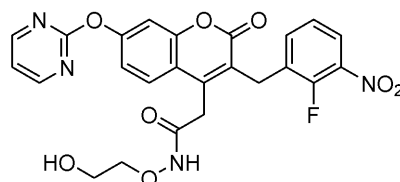


После проводимого в атмосфере азота при -78°C добавления 1М раствора бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (61,4 мл) к раствору 3-[(2-фтор-3-нитрофенил)метил]-4-метил-7-пиримидин-2-илоксихромен-2-она (2,50 г, 5,84 ммоль) в безводном ТГФ (80 мл) смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. В реакционный сосуд 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 аа20.

2-[3-[(2-фтор-3-нитрофенил)метил]-2-оксо-7-пиримидин-2-илоксихромен-4-ил]-N-(2-гидроксиэтокси)ацетамид

[Химическая формула 328]



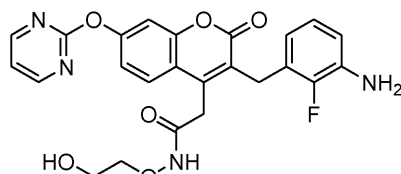
После растворения 2-[3-[(2-фтор-3-нитрофенил)метил]-2-оксо-7-пиримидин-2-илоксихромен-4-ил]уксусной кислоты (соединение аа19, 100 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и безводном ДМФ (1 мл) добавляли ГАТУ (91,2 мг, 0,24 ммоль) и ДИПЭА (56,8 мг, 0,44 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли раствор 2-аминооксизтанола 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 сили-

кагеле (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 329]

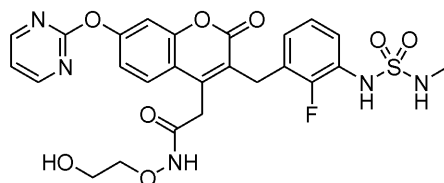


После растворения 2-[3-[(2-фтор-3-нитрофенил)метил]-2-оксо-7-пиримидин-2-илоксихромен-4-ил]-N-(2-гидроксиэтокси)ацетамида (соединение aa20, 20 мг, 0,04 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (5 мл), добавляли палладий на угле (5 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и получали искомое соединение в виде твердого вещества.

Соединение AA-2.

2-[3-[[2-фтор-3-(метилсульфамойламино)фенил]метил]-2-оксо-7-пиримидин-2-илоксихромен-4-ил]-N-(2-гидроксиэтокси)ацетамид

[Химическая формула 330]



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 метилсульфамойлхлорида (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 1М 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).

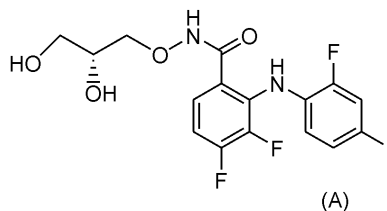
Примеры исследований.

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.

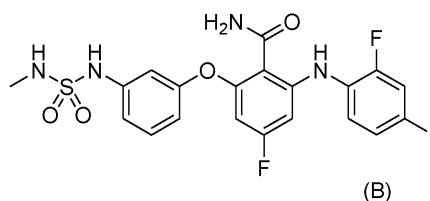
N-[(2R)-2,3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид(PD0325901)

[Химическая формула 331]



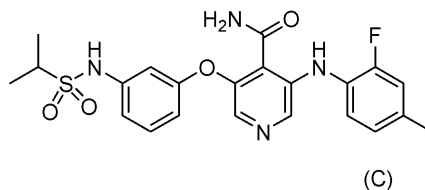
ref-2.

4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-6-[3-(метилсульфоамино)феноксид]бензамид
[Химическая формула 332]



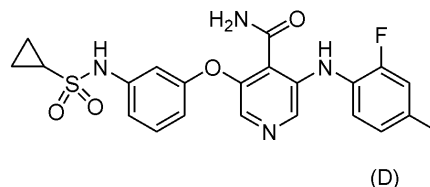
ref-3.

3-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[3-(пропан-2-илсульфоамино)феноксид]пиридин-4-карбоксамид
[Химическая формула 333]



ref-4.

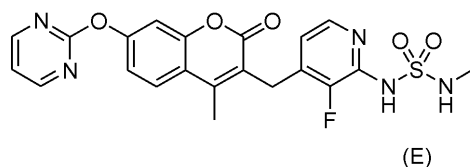
3-[3-(циклопропилсульфоамино)феноксид]-5-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-4-карбоксамид
[Химическая формула 334]



ref-5.

3-[[3-фтор-2-(метилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]-4-метил-7-пиримидин-2-илоксхромен-2-он (CN5126766)

[Химическая формула 335]



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-протеинфосфатазой (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 Viacore 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 Viacore 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 (gef-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/лунка, 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 gef-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 солибилизировали. 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 первичных антител 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. 3, 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 приведены в табл. 3.

Пример исследования 4.

Ингибирующая активность по отношению к BRAF.

Ингибирующую активность соединений, приведенных в представленной ниже табл. 3, 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 реакции с использованием устройства для считывания флуоресценции в планшетах определяли значение резонансного переноса энергии 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 приведены в табл. 3.

Пример исследования 5.

Ингибирующая активность по отношению к пролиферации клеток.

Ингибирующую активность соединений, приведенных в представленной ниже табл. 3, 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 Ca²⁺, Mg²⁺ 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 АТСС) 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 биолуминесценции. 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 приведены в табл. 3. 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 табл. 3, 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)/0,1M 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 M 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 приведены в табл. 3.

CL_{int} (мкл/мин/мг) = k_e (мин⁻¹)/концентрация в микросомах печени человека (мг белка/мкл).

Таблица 3-1

Таблица 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)
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	HO	0,2	89
A-11	7	9	1	HO	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	HO	3	47
A-17	6	4	53	HO	15	6
A-18	8	4	5	7	2	53
A-19	30	3	6	HO	5	35
A-20	23	2	7	HO	6	14
A-21	5	4	31	HO	14	4
A-22	6	2	31	HO	10	47
A-23	35	5	5	HO	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	HO	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 3-2

Таблица 3 (продолжение)

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 3-3

Таблица 3 (продолжение)

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 3-4
Таблица 3 (продолжение)

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	HO	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	HO	28	7	8
E-26	13	6	HO	5	0,6	13
F-1	246	5	7	HO	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	HO	374	57	86
G-6	32	15	HO	23	2	57
G-7	2468	46	HO	443	75	21

Таблица 3-5
Таблица 3 (продолжение)

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	HO	232	25	26
G-9	230	13	HO	444	67	22
H-1	7	2	9	21	5	39
H-2	49	2	31	HO	16	77
H-3	2	4	5	HO	1	149
H-4	8	12	9	6	1	11
H-5	115	2	6	HO	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	HO	83	25
J-1	58	4	38	29	8	11
J-2	495	11	351	HO	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	HO	226	471	180	19
J-13	29	4	196	281	80	39
J-14	22	3	121	123	37	34
J-15	56	12	HO	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 3-6
Таблица 3 (продолжение)

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)
К-5	139	9	25	110	23	245
К-6	227	15	25	83	21	499
К-7	31	14	9	27	7	357
К-8	209	14	68	122	29	103
К-9	23	8	17	34	8	185
К-10	128	8	25	81	16	69
К-11	278	15	93	230	85	437
К-12	10	14	7	27	6	546
К-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-Foxlnlu/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, 0,25, 1 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 (гидроксипропилциклодекстрин). 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, 24 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.

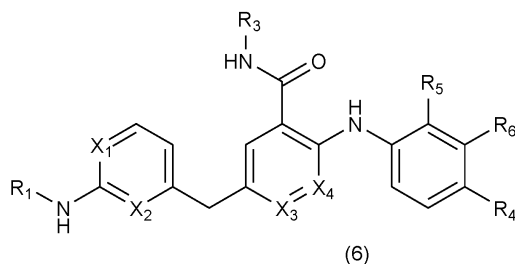
Объем опухоли (мм) = $1/2 \times \text{длинный диаметр (мм)} \times \text{короткий диаметр (мм)} \times \text{короткий диаметр (мм)}$.

Применение в промышленности

Соединения, соли или сольваты, средства, стабилизирующие комплекс RAF/MEK, средства, ингибирующие MEK, фармацевтические композиции и терапевтические или профилактические средства, предназначенные для пролиферативных клеточных нарушений, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять для лечения или предупреждения пролиферативных клеточных нарушений, в частности, раковых заболеваний.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, описываемое общей формулой (6), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемая соль



в которой X_1 , X_2 , X_3 и X_4 все независимо обозначают $-CR_2=$ или $-N=$;

R_2 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу;

R_1 обозначает $-S(=O)_2-NH-R_8$ или $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 обозначает атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, гидроксигруппой или C_1 - C_6 -алкоксигруппой, или моноциклическую C_3 - C_6 -циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_1 - C_6 -алкильной группой;

R_3 обозначает атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную группу, C_3 - C_6 -циклоалкильную группу или C_1 - C_6 -алкоксигруппу, необязательно замещенную гидроксигруппой;

R_5 обозначает атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу; и

R_6 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу и R_4 обозначает атом галогена или циклопропильную группу.

2. Соединение или соль по п. 1, в котором

R_2 обозначает атом водорода или атом галогена;

R_8 обозначает C_1 - C_6 -алкильную группу, необязательно замещенную атомом галогена или C_1 - C_6 -алкоксигруппой, или моноциклическую C_3 - C_6 -циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_1 - C_6 -алкильной группой

R_3 обозначает атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную группу, C_3 - C_6 -циклоалкильную группу или C_1 - C_6 -алкоксигруппу, необязательно замещенную гидроксигруппой;

R_5 обозначает атом галогена; и

R_6 обозначает атом водорода и

R_4 обозначает атом галогена или циклопропильную группу.

3. Соединение или соль по п. 1, в котором

R_2 обозначает атом водорода или атом фтора;

R_8 обозначает C_1 - C_4 -алкильную группу, необязательно замещенную атомом фтора или C_1 - C_4 -алкоксигруппой, или циклопропильную группу, необязательно замещенную C_1 - C_4 -алкильной группой;

R_3 обозначает атом водорода, C_1 - C_4 -алкильную группу, циклопропильную группу или C_1 - C_4 -алкоксигруппу, необязательно замещенную гидроксигруппой;

R_5 обозначает атом фтора; и

R_6 обозначает атом водорода и

R_4 обозначает атом йода или циклопропильную группу.

4. Соединение или соль по п. 1, в котором

R_2 обозначает атом фтора;

R_1 обозначает $-S(=O)_2-NH-R_8$;

R_8 обозначает C_1 - C_4 -алкильную группу;

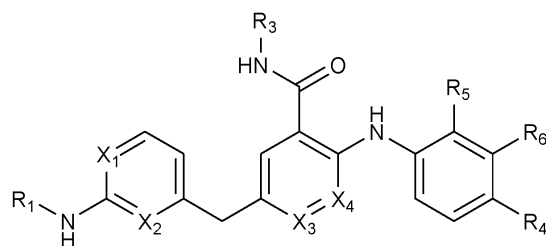
R_3 обозначает атом водорода или циклопропильную группу;

R_5 обозначает атом фтора; и

R_6 обозначает атом водорода и

R_4 обозначает атом йода или циклопропильную группу.

5. Средство, стабилизирующее комплекс RAF/MEK, содержащее в качестве активного ингредиента соединение, описываемое общей формулой (6), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемую соль



(6)

в которой X_1 , X_2 , X_3 и X_4 все независимо обозначают $-CR_2=$ или $-N=$;

R_2 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу;

R_1 обозначает $-S(=O)_2-NH-R_8$ или $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 обозначает атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную группу, необязательно замещенную атомом галогена, гидроксигруппой или C_1 - C_6 -алкоксигруппой, или моноциклическую C_3 - C_6 -циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_1 - C_6 -алкильной группой;

R_3 обозначает атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную группу, C_3 - C_6 -циклоалкильную группу или C_1 - C_6 -алкоксигруппу, необязательно замещенную гидроксигруппой;

R_5 обозначает атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу; и

R_6 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу и

R_4 обозначает атом галогена или циклопропильную группу.

6. Средство, стабилизирующее комплекс RAF/MEK, по п.5, где

R_2 обозначает атом водорода или атом галогена;

R_8 обозначает C_1 - C_6 -алкильную группу, необязательно замещенную атомом галогена или C_1 - C_6 -алкоксигруппой, или моноциклическую C_3 - C_6 -циклоалкильную группу, необязательно замещенную C_1 - C_6 -алкильной группой;

R_3 обозначает атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную группу, C_3 - C_6 -циклоалкильную группу или C_1 - C_6 -алкоксигруппу, необязательно замещенную гидроксигруппой;

R_5 обозначает атом галогена; и

R_6 обозначает атом водорода и

R_4 обозначает атом галогена или циклопропильную группу.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, указанное соединение выбрано из числа следующих:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензамид;
 4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид;
 2-(4-бром-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид;
 2-(2-хлор-4-йоданилино)-5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-N-метоксибензамид; и
 5-(2-фтор-4-йоданилино)-2-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]пиридин-4-карбоксамид.
8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, указанное соединение выбрано из числа следующих:
- N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид;
 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид;
 N-циклопропил-5-[[2-(этилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид;
 N-циклопропил-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(2-фторэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-[(2-метилпропан-2-ил)окси]бензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-метоксибензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид;
 5-[[2-(циклопропилсульфамоиламино)-3-фторпиридин-4-ил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропан-2-илсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метоксиэтилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(2-метилпропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-[(1-метилциклобутил)сульфамоиламино]пиридин-4-ил]метил]бензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(пропилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]-N-(2-гидроксиэтокси)бензамид;
 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамид;
 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-N-метоксибензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамоиламино)фенил]метил]бензамид;
 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензамид и
 4-фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид.
9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, указанное соединение выбрано из числа следующих:
- N-циклопропил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид и
 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид.
10. 2-(4-Циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид или его фармацевтически приемлемая соль.
11. 2-(4-Циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид или его натриевая соль, или его калиевая соль.
12. 2-(4-Циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-

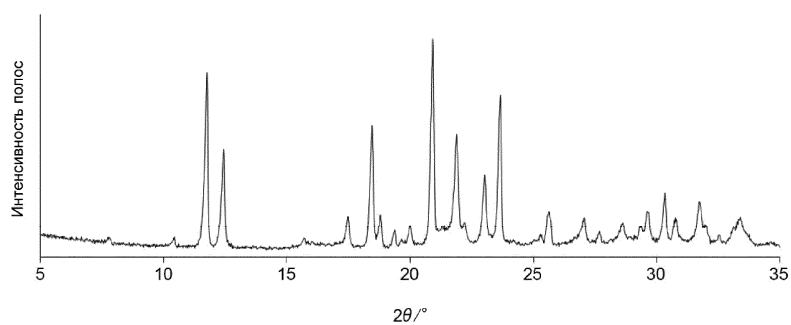
4-ил]метил]бензамид или его натриевая соль.

13. Натриевая соль 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамида.

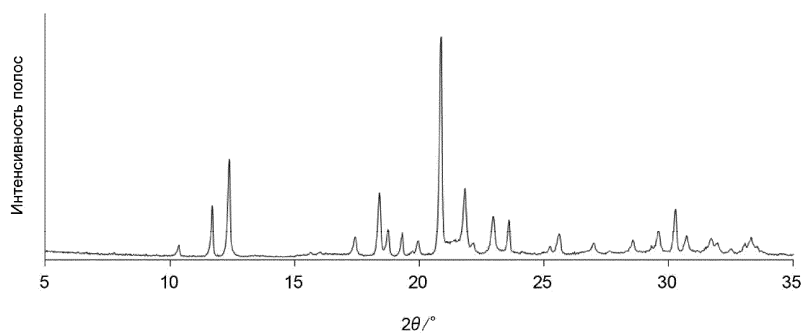
14. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента соединение или соль по любому из пп.1-4, 7-13.

15. Терапевтическое или профилактическое средство, предназначенное для лечения пролиферативного клеточного нарушения, содержащее в качестве активного ингредиента соединение или соль по любому из пп.1-4, 7-13.

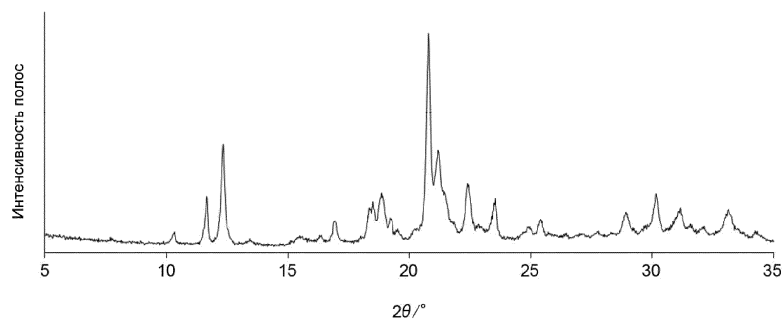
16. Терапевтическое или профилактическое средство по п.15, где пролиферативным клеточным нарушением является рак с мутацией KRAS.



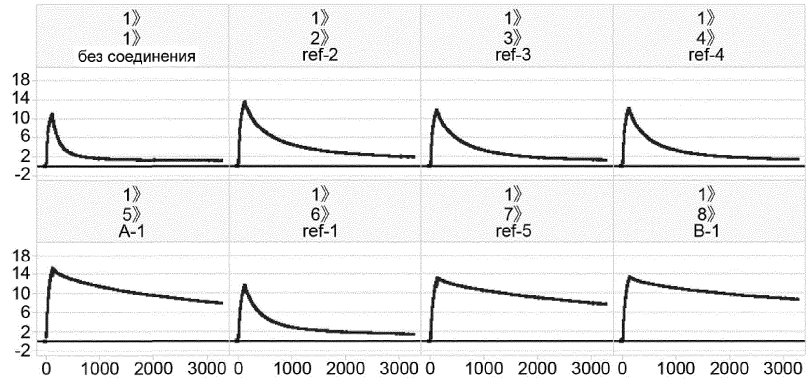
Фиг. 1



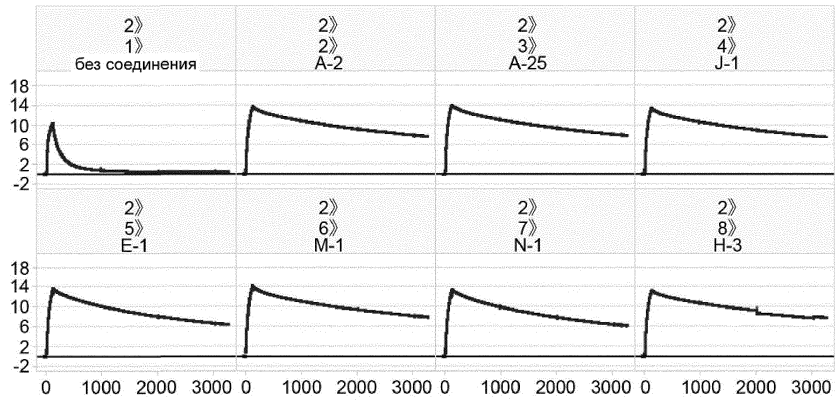
Фиг. 2



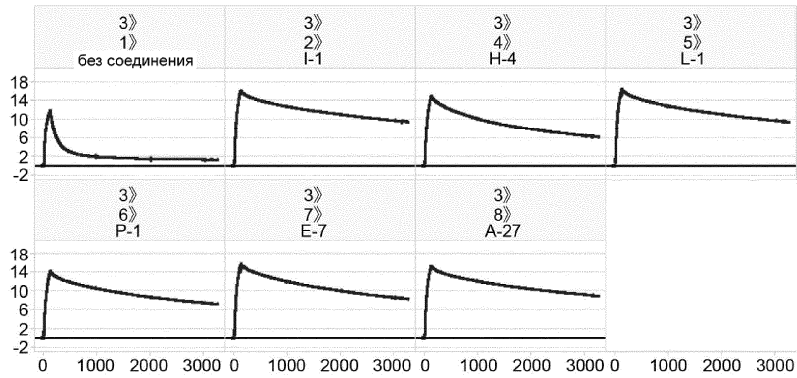
Фиг. 3



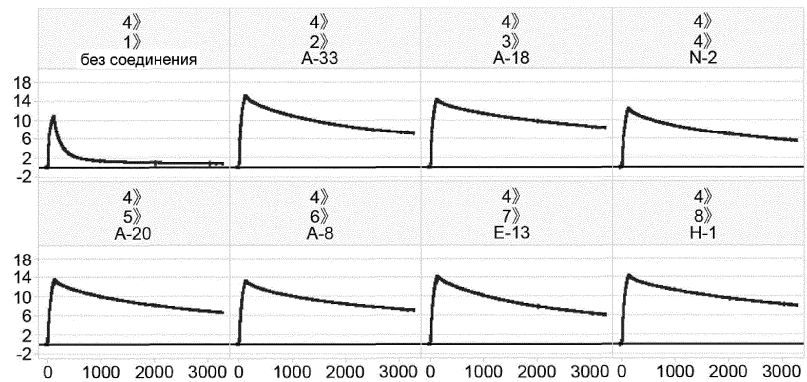
Фиг. 4



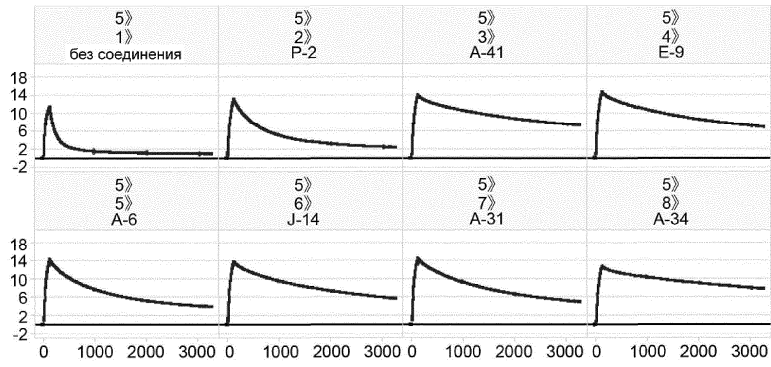
Фиг. 5



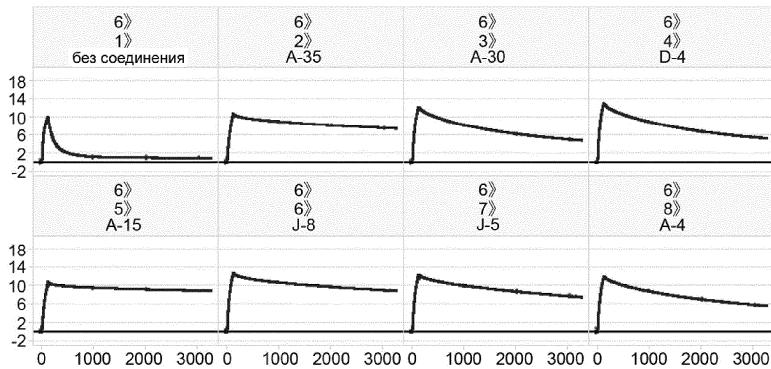
Фиг. 6



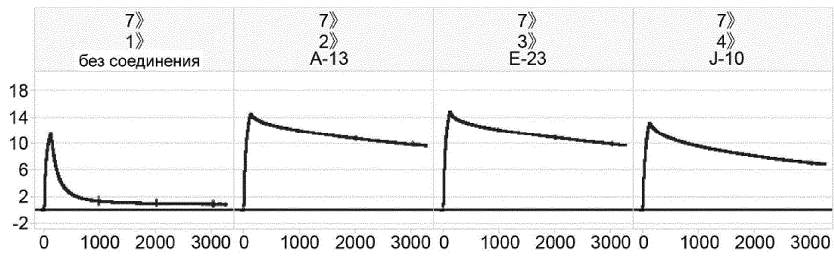
Фиг. 7



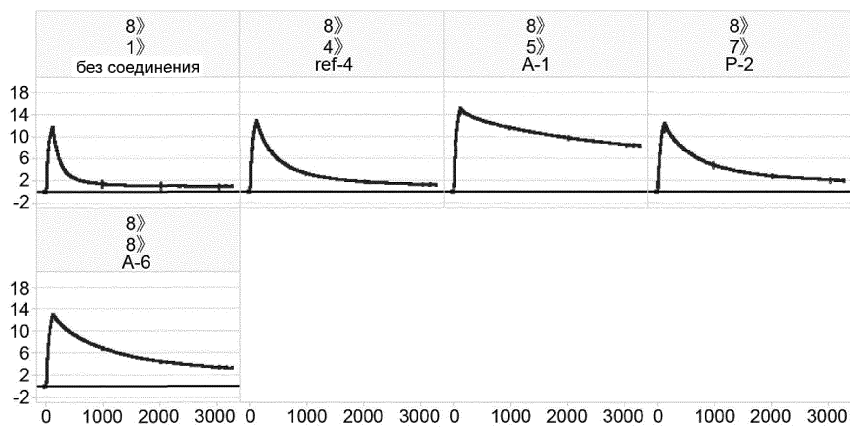
Фиг. 8



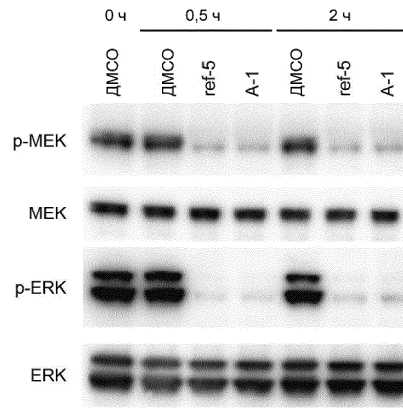
Фиг. 9



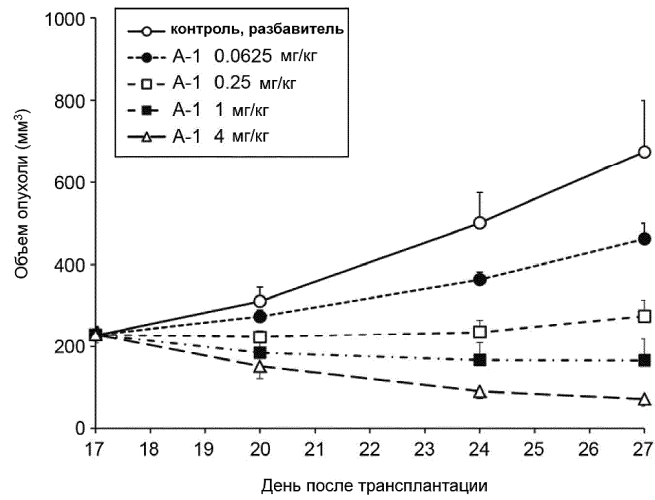
Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13

