

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490187 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.03

(22) Дата подачи заявки
2022.07.20

(51) Int. Cl. C07D 213/76 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
B01J 31/22 (2006.01)
B01J 31/24 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01)
C07D 333/66 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО АРИЛАМИДА

(31) 2021-120977

(32) 2021.07.21

(33) JP

(86) PCT/JP2022/028187

(87) WO 2023/003014 2023.01.26

(71) Заявитель:

ЧУГАИ СЕЙЯКУ КАБУСИКИ
КАЙСЯ (JP)

(72) Изобретатель:

Кувата Кадзуаки, Сомэя Хидэхиса
(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)

(57) В изобретении описан способ получения 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольвата соединения или соли, способ включает введение (2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метанола в реакцию с метилхлорформиатом и N,N-диметиламинопиридином в ацетонитриле с получением (2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбоната. В изобретении описан способ получения конкретного производного ариламида, которое обладает стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/MEK и/или ингибирующей активностью по отношению к MEK, и оно применимо для лечения или предупреждения пролиферативных клеточных заболеваний, в частности рака, способ обеспечивает возможность получения производного ариламида путем проведения небольшого количества стадий.

A1

202490187

202490187

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО АРИЛАМИДА

5 Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу получения производного ариламида. Настоящее изобретение также относится к соединению, которое можно использовать для получения производного ариламида, и к способу его получения.

10 Уровень техники

МЕК (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 МЕК, которые
15 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 заболеваниями с мутацией RAF, таким как злокачественная меланома с
20 мутацией BRAF (см. непатентные документы 3 и 4).

Также известно, что клиническая эффективность некоторых ингибиторов МЕК по отношению к раковым заболеваниям с мутацией RAS, таким как немелкоклеточный рак легких с мутацией RAS, является меньшей, чем удовлетворительная. В действительности, сообщали, что при использовании в
25 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 МЕК, но и как
30 средство, стабилизирующее комплекс RAF/МЕК, обладает клинической эффективностью по отношению к немелкоклеточному раку легких с мутацией RAS (см. непатентный документ 9). Также сообщали, что SH5126766 стабилизирует комплекс RAF/МЕК и ингибирует усиленное фосфорилирование

МЕК (активация обратной связи пути передачи сигнала MAPK) (см. непатентные документы 7, 8 и 10). Полагают, что эта активация обратной связи является одной из причин того, что клиническая эффективность некоторых ингибиторов МЕК по отношению к раковым заболеваниям с мутацией RAS является меньшей, чем удовлетворительная (см. непатентный документ 10).

Список цитированной литературы

Патентная литература

Патентный документ 1: WO 2006/011466

Патентный документ 2: WO 2007/091736

10 Непатентная литература

Непатентный документ 1: Nat. Rev. Clin. Oncol. 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

15 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

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

Краткое изложение сущности изобретения

Техническая задача

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

В этой ситуации согласно изобретению было обнаружено, что конкретное производное ариламида (соединение, описываемое общей формулой (1), приведенной ниже) обладает стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/МЕК и/или ингибирующей активностью по отношению к МЕК и

оно применимо для лечения или предупреждения пролиферативного клеточного нарушения, в частности, рака.

Объектом настоящего изобретения является способ получения такого производного ариламида, способ обеспечивает возможность получения производного ариламида путем проведения небольшого количества стадий.

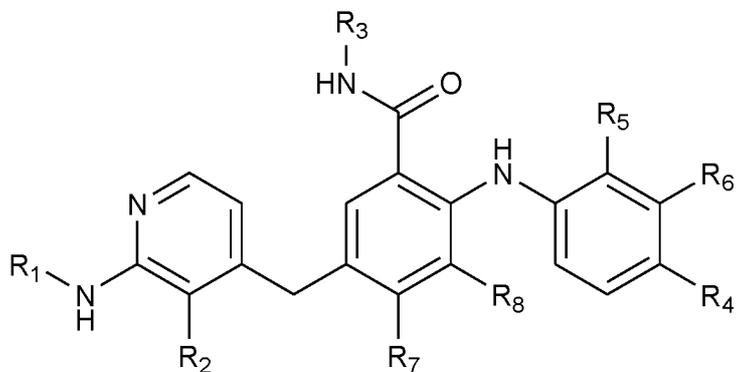
Решение задачи

Настоящее изобретение относится к способам, соответствующим параграфам (A1) - (A31), приведенным ниже.

(A1) Способ получения соединения, описывающегося общей формулой (1), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемого сольвата указанного соединения или соли, способ включает:

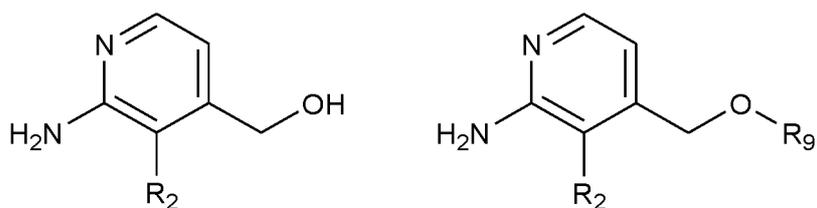
(I) введение соединения, описывающегося общей формулой (2), приведенной ниже, в реакцию с соединением, описывающимся формулой X_1-R_9 , и основанием в растворителе с получением соединения, описывающегося общей формулой (4), приведенной ниже:

[Химическая формула 1]



(1)

[Химическая формула 2]



(2)

(4)

20

где:

R_1 обозначает $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ или $-S(=O)_2-R_{11}$;

- R_{11} 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 C_3 - C_6 -циклоалкильную группу (C_3 - C_6 -циклоалкильная группа необязательно замещена C_1 - C_6 -алкильной группой);
- 5 R_2 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу;
 R_3 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), C_3 - C_6 -циклоалкильную группу (C_3 - C_6 -циклоалкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C_1 - C_6 -алкильной группой) или C_1 -
- 10 C_6 -алкоксигруппу (C_1 - C_6 -алкоксигруппа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_1 - C_6 -алкоксигруппой);
 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;
- 15 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;
 R_7 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу;
 R_8 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу;
 X_1 обозначает атом галогена или $-O-R_9$;
- 20 R_9 обозначает $-C(=O)-R_{12}$, $-C(=O)-O-R_{12}$ или $-P(=O)(-O-R_{12})_2$; и
 R_{12} обозначает C_1 - C_6 -алкильную группу или арильную группу.

(A2) Способ, соответствующий параграфу (A1), где основанием, использующимся на стадии (I), является по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: N,N-диметиламинопиридин и 1-

25 метилимидазол.

(A3) Способ, соответствующий параграфу (A2), где основанием, использующимся на стадии (I), является N,N-диметиламинопиридин.

(A4) Способ, соответствующий любому из параграфов (A1) - (A3), где растворителем, использующимся на стадии (I), является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: ацетонитрил, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 4-метилтетрагидропиран, циклопентилметилэфир и трет-бутилметилэфир.

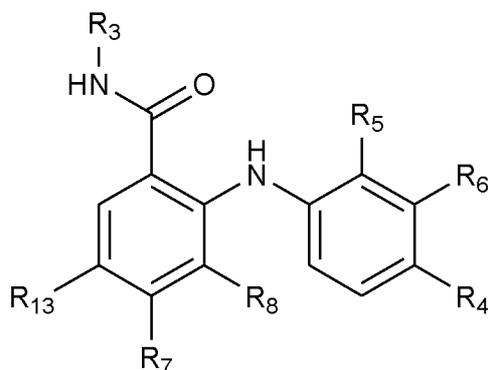
30

(A5) Способ, соответствующий параграфу (A4), где растворителем, используемым на стадии (I), является ацетонитрил.

(A6) Способ, соответствующий любому из параграфов (A1) - (A5), дополнительно включающий:

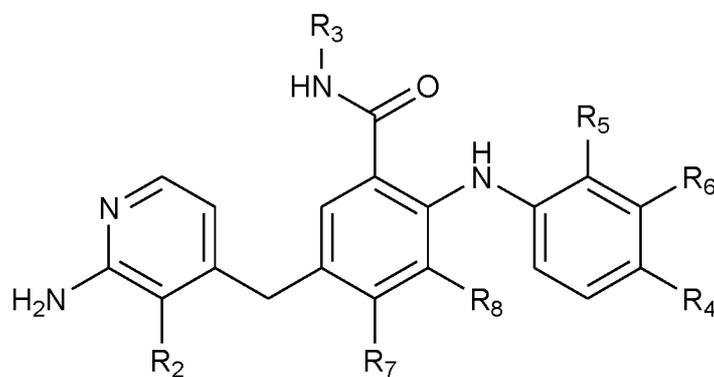
- 5 (II) введение соединения, описываемого общей формулой (4), в реакцию с соединением, описываемым общей формулой (10), приведенной ниже, в растворителе в присутствии катализатора с получением соединения, описываемого общей формулой (5), приведенной ниже:

[Химическая формула 3]



(10)

[Химическая формула 4]



(5)

где:

R₁₃ обозначает -B(-OR₁₄)(-OR₁₅) или -BF₃K;

- 15 R₁₄ и R₁₅ все независимо обозначают атом водорода или C₁-C₆-алкильную группу (C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкоксигруппой или арильной группой), или R₁₄ и R₁₅ вместе с промежуточными атомами кислорода и бора образуют 5-8-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо (кольцо

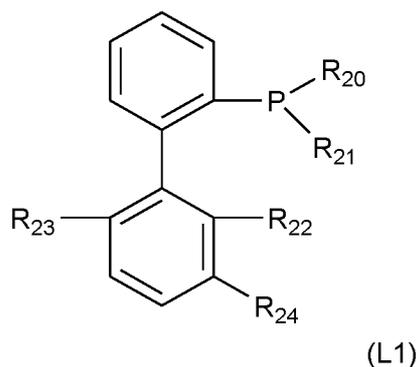
необязательно замещено C_1 - C_6 -алкильной группой, C_1 - C_6 -алкоксигруппой или арильной группой, и необязательно конденсировано с бензольным кольцом); и R_2 - R_9 обладают такими же значениями, как приведенные выше.

5 (A7) Способ, соответствующий параграфу (A6), где катализатором, использующимся на стадии (II), является палладиевый катализатор или никелевый катализатор.

(A8) Способ, соответствующий параграфу (A7), где катализатором, использующимся на стадии (II), является палладиевый катализатор.

10 (A9) Способ, соответствующий параграфу (A8), где указанный палладиевый катализатор представляет собой комбинацию следующих:
по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих:
бис(аллилхлорпалладий), тетраakis(трифенилфосфин)палладий,
трис(дибензилиденацетон)дипалладий и ацетат палладия(II); и
соединение, описываемое общей формулой (L1), приведенной ниже:

15 [Химическая формула 5]



где:

R_{20} и R_{21} все независимо обозначают C_3 - C_6 -циклоалкильную группу;

20 R_{22} обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу или аминогруппу (аминогруппа необязательно замещена C_1 - C_6 -алкильной группой или арильной группой);

R_{23} обозначает атом водорода или C_1 - C_6 -алкоксигруппу; и

R_{24} обозначает атом водорода или $-S(=O)_2-O-Na$.

(A10) Способ, соответствующий параграфу (A9), где:

R_{20} и R_{21} обозначают циклогексильную группу;

25 R_{22} обозначает метоксигруппу, изопропоксигруппу или N,N -диметиламиногруппу;

R_{23} обозначает атом водорода, метоксигруппу или изопропоксигруппу; и

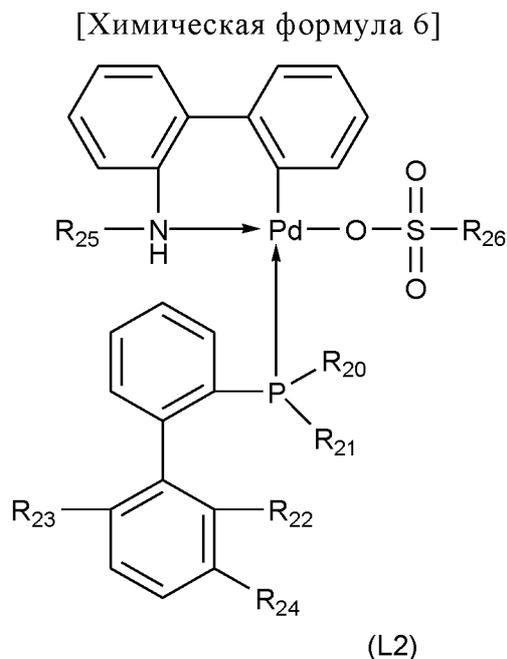
R₂₄ обозначает атом водорода.

(A11) Способ, соответствующий параграфу (A10), где указанный палладиевый катализатор представляет собой комбинацию следующих: по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: бис(аллилхлорпалладий), тетраakis(трифенилфосфин)палладий, трис(дибензилиденацетон)дипалладий и ацетат палладия(II); и по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфино)бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил.

(A12) Способ, соответствующий параграфу (A11), где указанный палладиевый катализатор представляет собой комбинацию бис(аллилхлорпалладия) и по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из следующих: 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфино)бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил.

(A13) Способ, соответствующий параграфу (A8), где указанным палладиевым катализатором является соединение, описываемое общей формулой (L2), приведенной ниже:

20



где:

R₂₀ и R₂₁ все независимо обозначают C₃-C₆-циклоалкильную группу;

R₂₂ обозначает C₁-C₆-алкокси группу или аминогруппу (аминогруппа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой или арильной группой);

R₂₃ обозначает атом водорода или C₁-C₆-алкокси группу;

R₂₄ обозначает атом водорода;

5 R₂₅ обозначает атом водорода или C₁-C₆-алкильную группу;

R₂₆ обозначает C₁-C₆-алкильную группу; и

каждая стрелка обозначает координационную связь.

(A14) Способ, соответствующий параграфу (A13), где:

R₂₀ и R₂₁ обозначают циклогексильную группу;

10 R₂₂ обозначает метоксигруппу, изопропоксигруппу или N,N-диметиламиногруппу;

R₂₃ обозначает атом водорода, метоксигруппу или изопропоксигруппу;

R₂₅ обозначает атом водорода или метильную группу; и

R₂₆ обозначает метильную группу.

15 (A15) Способ, соответствующий параграфу (A14), где указанным палладиевым катализатором является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих:

(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат,

20 2-дициклогексилфосфино-2-(N,N-диметиламино)бифенил(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II)метансульфонат, и

(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат.

25 (A16) Способ, соответствующий параграфу (A15), где указанным палладиевым катализатором является (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат.

(A17) Способ, соответствующий параграфу (A7), где катализатором, используемым на стадии (II), является никелевый катализатор.

30 (A18) Способ, соответствующий параграфу (A17), где указанный никелевый катализатор представляет собой комбинацию по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из следующих: бис(1,5-циклооктадиен)никель и хлорид никеля(II), и по меньшей мере одного,

выбранного из группы, состоящей из следующих: трициклогексилфосфин, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан.

5 (A19) Способ, соответствующий параграфу (A17), где указанным никелевым катализатором является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих:

дихлорбис(трициклогексилфосфин)никель(II),
дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]никель(II), и
дихлор[1,3-бис(дифенилфосфино)пропан]никель(II).

10 (A20) Способ, соответствующий параграфу (A6), где катализатором, используемым на стадии (II), является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих:

комбинация бис(аллилхлорпалладия) и 2',6'-диметокси-2-
(дициклогексилфосфино)бифенила;

15 комбинация бис(аллилхлорпалладия) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила;

комбинация бис(аллилхлорпалладия) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила;

(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат;

20 2-дициклогексилфосфино-2-(N,N-диметиламино)бифенил(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II)метансульфонат; и

(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат.

25 (A21) Способ, соответствующий параграфу (A20), где катализатором, используемым на стадии (II), является (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат.

(A22) Способ, соответствующий любому из параграфов (A6) - (A21), где растворитель, используемый на стадии (II), включает C₁-C₆-спирт.

30 (A23) Способ, соответствующий параграфу (A22), где растворитель, используемый на стадии (II), включает C₂-C₃-спирт.

(A24) Способ, соответствующий параграфу (A23), где растворитель, используемый на стадии (II), включает этанол.

(A25) Способ, соответствующий любому из параграфов (A6) - (A24), дополнительно включающий:

(III) введение соединения, описывающегося общей формулой (5), в реакцию с соединением, описывающимся формулой $X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ или $X_2-S(=O)_2-R_{11}$, с
5 получением соединения, описывающегося общей формулой (1), или его соли, или сольвата указанного соединения или соли;
где X_2 обозначает атом галогена и R_{11} обладает таким же значением, как приведенное выше.

(A26) Способ, соответствующий любому из параграфов (A1) - (A25), где:
10 R_9 обозначает $-C(=O)-O-R_{12}$; и
 R_{12} обозначает C_1-C_6 -алкильную группу или арильную группу.

(A27) Способ, соответствующий параграфу (A26), где R_2 обозначает атом галогена.

(A28) Способ, соответствующий параграфу (A27), где:
15 R_2 обозначает атом фтора;
 R_9 обозначает $-C(=O)-O-CH_3$; и
 X_1 обозначает атом хлора.

(A29) Способ, соответствующий любому из параграфов (A1) - (A28), где:
 R_2 обозначает атом фтора;
20 R_1 обозначает $-S(=O)_2-NH-R_{11}$;
 R_{11} обозначает C_1-C_4 -алкильную группу;
 R_3 обозначает или циклопропильную группу;
 R_5 обозначает атом фтора;
 R_6 обозначает атом водорода;
25 R_4 обозначает атом йода или циклопропильную группу;
 R_7 обозначает атом фтора;
 R_8 обозначает атом фтора; и
 X_1 обозначает атом хлора.

(A30) Способ, соответствующий любому из параграфов (A1) - (A29), где
30 соединением, описывающимся общей формулой (1), является 2-(4-циклопропил-2-фторманилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид.

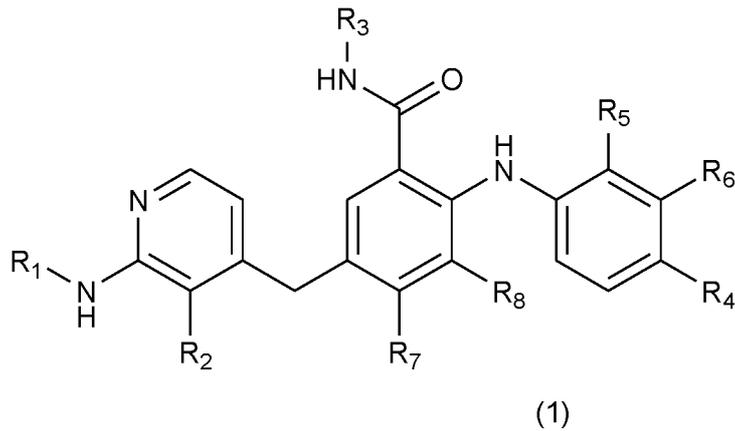
(A31) Способ, соответствующий любому из параграфов (A1) - (A30), являющийся способом получения натриевой соли соединения, описывающегося общей формулой (1).

Настоящее изобретение относится к способам, соответствующим параграфам (B1) - (B26), приведенным ниже.

(B1) Способ получения соединения, описывающегося общей формулой (1), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемого сольвата указанного соединения или соли, способ включает:

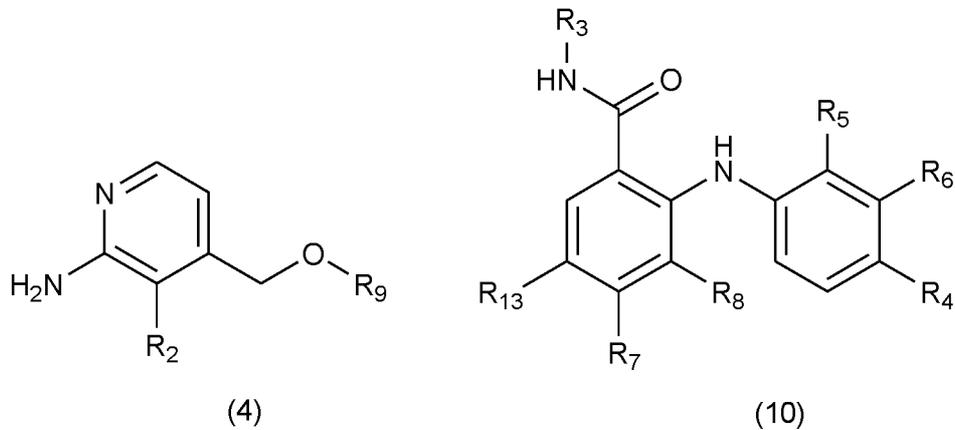
(II) введение соединения, описывающегося общей формулой (4), приведенной ниже с соединением, описывающимся общей формулой (10), приведенной ниже в растворителе в присутствии катализатора с получением соединения, описывающегося общей формулой (5), приведенной ниже:

[Химическая формула 7]

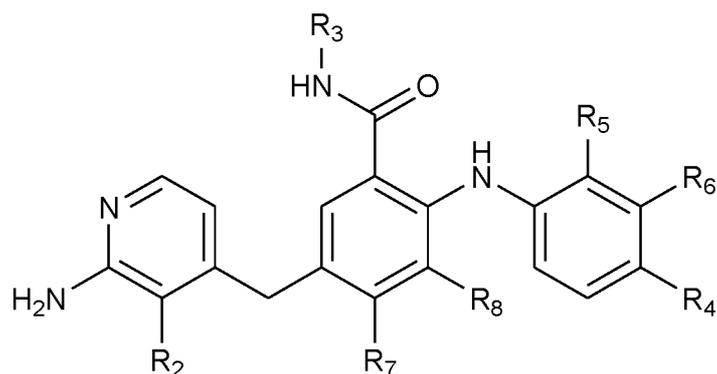


15

[Химическая формула 8]



[Химическая формула 9]



(5)

где:

R_1 обозначает $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{R}_{11}$ или $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}_{11}$;

5 R_{11} 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 C_3 - C_6 -циклоалкильную группу (C_3 - C_6 -циклоалкильная группа необязательно замещена C_1 - C_6 -алкильной группой);

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

10 R_3 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), C_3 - C_6 -циклоалкильную группу (C_3 - C_6 -циклоалкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C_1 - C_6 -алкильной группой) или C_1 - C_6 -алкоксигруппу (C_1 - C_6 -алкоксигруппа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_1 - C_6 -алкоксигруппой);

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;

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

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

R_7 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу;

R_8 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу;

R_9 обозначает $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{12}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{12}$ или $-\text{P}(=\text{O})(-\text{O}-\text{R}_{12})_2$;

R_{12} обозначает C_1 - C_6 -алкильную группу или арильную группу;

25 R_{13} обозначает $-\text{B}(-\text{OR}_{14})(-\text{OR}_{15})$ или $-\text{BF}_3\text{K}$; и

R_{14} и R_{15} все независимо обозначают атом водорода или C_1 - C_6 -алкильную группу (C_1 - C_6 -алкильная группа необязательно замещена C_1 - C_6 -алкоксигруппой или арильной группой), или R_{14} и R_{15} вместе с промежуточными атомами кислорода и бора образуют 5-8-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо (кольцо
5 необязательно замещено C_1 - C_6 -алкильной группой, C_1 - C_6 -алкоксигруппой или арильной группой, и необязательно конденсировано с бензольным кольцом).

(B2) Способ, соответствующий параграфу (B1), где катализатором, используемым на стадии (II), является палладиевый катализатор или никелевый катализатор.

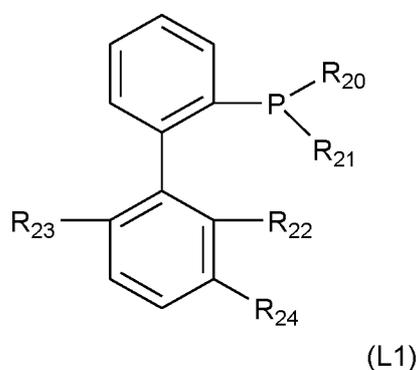
10 (B3) Способ, соответствующий параграфу (B2), где катализатором, используемым на стадии (II), является палладиевый катализатор.

(B4) Способ, соответствующий параграфу (B3), где указанный палладиевый катализатор представляет собой комбинацию следующих:

по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих:

15 бис(аллилхлорпалладий), тетраakis(трифенилфосфин)палладий, трис(дибензилиденацетон)дипалладий и ацетат палладия(II); и соединение, описываемое общей формулой (L1), приведенной ниже:

[Химическая формула 10]



20 где:

R_{20} и R_{21} все независимо обозначают C_3 - C_6 -циклоалкильную группу;

R_{22} обозначает C_1 - C_6 -алкоксигруппу или аминогруппу (аминогруппа необязательно замещена C_1 - C_6 -алкильной группой или арильной группой);

R_{23} обозначает атом водорода или C_1 - C_6 -алкоксигруппу; и

25 R_{24} обозначает атом водорода или $-S(=O)_2-O-Na$.

(B5) Способ, соответствующий параграфу (B4), где:

R_{20} и R_{21} обозначают циклогексильную группу;

R₂₂ обозначает метоксигруппу, изопропоксигруппу или N,N-диметиламиногруппу;

R₂₃ обозначает атом водорода, метоксигруппу или изопропоксигруппу; и

R₂₄ обозначает атом водорода.

5 (B6) Способ, соответствующий параграфу (B5), где указанный палладиевый катализатор представляет собой комбинацию следующих:

по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих:

бис(аллилхлорпалладий), тетракис(трифенилфосфин)палладий,

трис(дибензилиденацетон)дипалладий и ацетат палладия(II); и

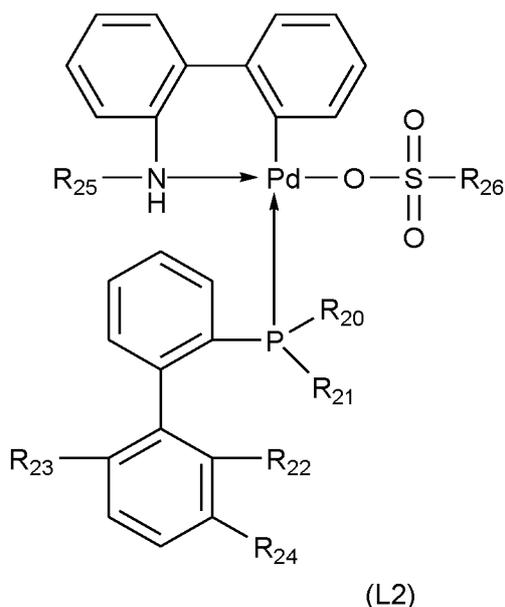
10 по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфино)бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксифенил и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил.

15 (B7) Способ, соответствующий параграфу (B6), где указанный палладиевый катализатор представляет собой комбинацию бис(аллилхлорпалладия) и по

меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из следующих: 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфино)бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксифенил и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил.

20 (B8) Способ, соответствующий параграфу (B3), где указанным палладиевым катализатором является соединение, описываемое общей формулой (L2), приведенной ниже:

[Химическая формула 11]



где:

R₂₀ и R₂₁ все независимо обозначают C₃-C₆-циклоалкильную группу;

5 R₂₂ обозначает C₁-C₆-алкоксигруппу или аминогруппу (аминогруппа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой или арильной группой);

R₂₃ обозначает атом водорода или C₁-C₆-алкоксигруппу;

R₂₄ обозначает атом водорода;

R₂₅ обозначает атом водорода или C₁-C₆-алкильную группу;

10 R₂₆ обозначает C₁-C₆-алкильную группу; и

каждая стрелка обозначает координационную связь.

(B9) Способ, соответствующий параграфу (B8), где:

R₂₀ и R₂₁ обозначают циклогексильную группу;

R₂₂ обозначает метоксигруппу, изопропоксигруппу или N,N-

15 диметиламиногруппу;

R₂₃ обозначает атом водорода, метоксигруппу или изопропоксигруппу;

R₂₅ обозначает атом водорода или метильную группу; и

R₂₆ обозначает метильную группу.

(B10) Способ, соответствующий параграфу (B9), где указанным

20 палладиевым катализатором является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих:

(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат,

2-дициклогексилфосфино-2-(N,N-диметиламино)бифенил(2'-амино-1,1'-
бифенил-2-ил)палладий(II)метансульфонат, и
(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-
бифенил)]палладий(II)метансульфонат.

5 (B11) Способ, соответствующий параграфу (B10), где указанным
палладиевым катализатором является (2-дициклогексилфосфино-2',6'-
диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-
бифенил)]палладий(II)метансульфонат.

(B12) Способ, соответствующий параграфу (B2), где катализатором,
10 использующимся на стадии (II), является никелевый катализатор.

(B13) Способ, соответствующий параграфу (B12), где указанный никелевый
катализатор представляет собой комбинацию по меньшей мере одного,
выбранного из группы, состоящей из следующих: бис(1,5-циклооктадиен)никель
и хлорид никеля(II), и по меньшей мере одного, выбранного из группы,
15 состоящей из следующих: трициклогексилфосфин, 1,1'-
бис(дифенилфосфино)ферроцен и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан.

(B14) Способ, соответствующий параграфу (B12), где указанным
никелевым катализатором является по меньшей мере один, выбранный из
группы, состоящей из следующих:
20 дихлорбис(трициклогексилфосфин)никель (II),
дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]никель (II), и
дихлор[1,3-бис(дифенилфосфино)пропан]никель (II).

(B15) Способ, соответствующий параграфу (B1), где катализатором,
используемым на стадии (II), является по меньшей мере один, выбранный из
25 группы, состоящей из следующих:

комбинация бис(аллилхлорпалладия) и 2',6'-диметокси-2-
(дициклогексилфосфино)бифенила;

комбинация бис(аллилхлорпалладия) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-
диизопропоксибифенила;

30 комбинация бис(аллилхлорпалладия) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-
диметиламино)бифенила;
(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-
бифенил)]палладий(II)метансульфонат;

2-дициклогексилфосфино-2-(N,N-диметиламино)бифенил(2'-амино-1,1'-
бифенил-2-ил)палладий(II)метансульфонат; и
(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-
бифенил)]палладий(II)метансульфонат.

5 (B16) Способ, соответствующий параграфу (B15), где катализатором,
используемым на стадии (II), является (2-дициклогексилфосфино-2',6'-
диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-
бифенил)]палладий(II)метансульфонат.

10 (B17) Способ, соответствующий любому из параграфов (B1) - (B16), где
растворитель, используемый на стадии (II), включает C₁-C₆-спирт.

(B18) Способ, соответствующий параграфу (B17), где растворитель,
используемый на стадии (II), включает C₂-C₃-спирт

(B19) Способ, соответствующий параграфу (B18), где растворитель,
используемый на стадии (II), включает этанол.

15 (B20) Способ, соответствующий любому из параграфов (B1) - (B19),
дополнительно включающий:

(III) введение соединения, описываемого общей формулой (5), в реакцию с
соединением, описываемым формулой X₂-S(=O)₂-NH-R₁₁ или X₂-S(=O)₂-R₁₁, с
получением соединения, описываемого общей формулой (1), или его соли,
20 или сольвата указанного соединения или соли;
где X₂ обозначает атом галогена и R₁₁ обладает таким же значением, как
приведенное выше.

(B21) Способ, соответствующий любому из параграфов (B1) - (B20), где:
R₉ обозначает -C(=O)-O-R₁₂; и
25 R₁₂ обозначает C₁-C₆-алкильную группу или арильную группу.

(B22) Способ, соответствующий параграфу (B21), где R₂ обозначает атом
галогена.

(B23) Способ, соответствующий параграфу (B22), где:
R₂ обозначает атом фтора; и
30 R₉ обозначает -C(=O)-O-CH₃.

(B24) Способ, соответствующий любому из параграфов (B1) - (B23), где:
R₂ обозначает атом фтора;
R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₁₁;

R₁₁ обозначает C₁-C₄-алкильную группу;

R₃ обозначает атом водорода или циклопропильную группу;

R₅ обозначает атом фтора;

R₆ обозначает атом водорода;

5 R₄ обозначает атом йода или циклопропильную группу;

R₇ обозначает атом фтора; и

R₈ обозначает атом фтора.

(B25) Способ, соответствующий любому из параграфов (B1) - (B24), где соединением, описываемым общей формулой (1), является 2-(4-циклопропил-
10 2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамид.

(B26) Способ, соответствующий любому из параграфов (B1) - (B25), являющийся способом получения натриевой соли соединения, описываемого общей формулой (1).

15 Соединение общей формулы (5) можно получить с использованием соединения с защищенной аминогруппой, как это описано, например, в примере синтеза 4 (4-2), приведенном ниже, однако в такой методике необходимо удаление защитной группы аминогруппы. В отличие от этого, способы, соответствующий параграфам (A1) - (A31) и (B1) - (B26), обеспечивают
20 возможность получения соединения общей формулы (5) с использованием соединения с незащищенной аминогруппой, без введения защитной группы аминогруппы, и, таким образом, они обеспечивают возможность получения производного ариламида общей формулы (1) путем проведения меньшего количества стадий.

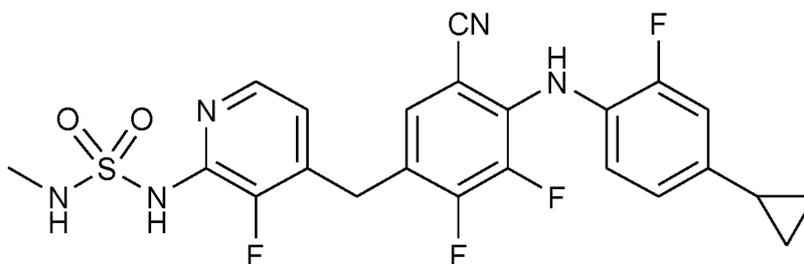
25 В объем настоящего изобретения входит способ, соответствующий параграфу (C1), приведенному ниже, например:

(C1) Способ, соответствующий параграфу (A31) или (B26), способ является способом получения натриевой соли 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида,
30 где при проведении способа образуется соединение, описываемое формулой (X), приведенной ниже, или его натриевая соль и количество соединения формулы (X) или его натриевой соли, которая образуется, равно 3,0% мас./мас. или менее, 2,0% мас./мас. или менее, 1,0% мас./мас. или менее, 0,8% мас./мас.

или менее, 0,5% мас./мас. или менее, или 0,3% мас./мас. или менее в пересчете на массу натриевой соли 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, которая образуется.

5

[Химическая формула 12]



(X)

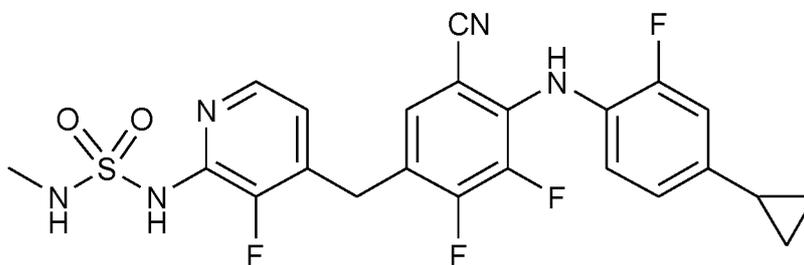
В объем настоящего изобретения также входит композиция, соответствующая параграфу (D1), приведенному ниже, например:

(D1) Композиция, содержащая натриевую соль 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида и соединение, описываемое формулой (X), приведенной ниже, или его натриевую соль, где количество соединения формулы (X) или его натриевой соли, которая содержится в композиции, равно 3,0% мас./мас. или менее, 2,0% мас./мас. или менее, 1,0% мас./мас. или менее, 0,8% мас./мас. или менее, 0,5% мас./мас. или менее, или 0,3% мас./мас. или менее в пересчете на массу натриевой соли 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, которая содержится в композиции.

10

15

[Химическая формула 13]



(X)

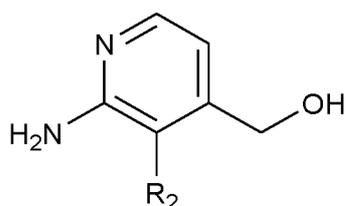
20

В объем настоящего изобретения также входят способы, соответствующие параграфам (E1) - (E7), приведенным ниже, например:

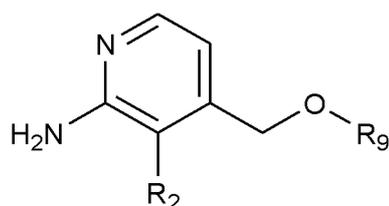
(E1) Способ получения соединения, описывающегося общей формулой (4), приведенной ниже, способ включает:

(I) введение соединения, описывающегося общей формулой (2), приведенной ниже, в реакцию с соединением, описывающимся формулой X_1-R_9 , и основанием в растворителе с получением соединения, описывающегося общей формулой (4):

[Химическая формула 14]



(2)



(4)

где:

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

X_1 обозначает атом галогена или $-O-R_9$;

R_9 обозначает $-C(=O)-R_{12}$, $-C(=O)-O-R_{12}$ или $-P(=O)(-O-R_{12})_2$; и

R_{12} обозначает C_1-C_6 -алкильную группу или арильную группу.

(E2) Способ, соответствующий параграфу (E1), где основанием, используемым на стадии (I), является по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: N,N-диметиламинопиридин и 1-метилимидазол.

(E3) Способ, соответствующий параграфу (E2), где основанием, используемым на стадии (I), является N,N-диметиламинопиридин.

(E4) Способ, соответствующий любому из параграфов (E1) - (E3), где растворителем, используемым на стадии (I), является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: ацетонитрил, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 4-метилтетрагидропиран, циклопентилметилэфир и трет-бутилметилэфир.

(E5) Способ, соответствующий параграфу (E4), где растворителем, используемым на стадии (I), является ацетонитрил.

(E6) Способ, соответствующий любому из параграфов (E1) - (E5), где:

R_9 обозначает $-C(=O)-O-R_{12}$; и

R_{12} обозначает C_1-C_6 -алкильную группу или арильную группу.

(E7) Способ, соответствующий параграфу (E6), где R₂ обозначает атом галогена.

(E8) Способ, соответствующий параграфу (E7), где:

R₂ обозначает атом фтора;

5 R₉ обозначает -C(=O)-O-CH₃; и

X₁ обозначает атом хлора.

В объем настоящего изобретения также входит соединение, соответствующее параграфу (F1), приведенному ниже, например:

(F1) (2-Амино-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбонат.

10 Преимущества настоящего изобретения

В соответствии с настоящим изобретением разработан способ получения конкретного производного ариламида, которое обладает стабилизирующей активностью по отношению к комплексу RAF/MEK и/или ингибирующей активностью по отношению к MEK, и применимо для лечения или
15 предупреждения пролиферативного клеточного нарушения, в частности, рака, способ обеспечивает возможность получения производного ариламида путем проведения небольшого количества стадий.

Краткое описание чертежей

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

20 На фиг. 2 представлена порошковая рентгенограмма образца 1b (форма I).

На фиг. 3 представлена порошковая рентгенограмма образца 1c.

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

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

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

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

5 На фиг. 8 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 (ref-5 или соединения A-1).

10 На фиг. 9 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

15 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.

20 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, n-пропильную, изопропильную, n-бутильную, втор-бутильную, трет-бутильную, 1-метилпропильную, n-пентильную, 1-метилбутильную, 2-метилбутильную, 3-метилбутильную, 1,1-диметилпропильную, 2,2-диметилпропильную, 1,2-диметилпропильную, 1-этилпропильную, n-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.

30 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.

5 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.

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

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

20 При использовании в настоящем изобретении термин " C_3 - C_6 -циклоалкильная группа" означает моноциклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 6 атомов, образующих кольцо. Примеры включают циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную и циклогексильную группы.

25 При использовании в настоящем изобретении термин "арильная группа" означает ароматическую углеводородную группу, содержащую от 6 до 10 атомов углерода. Примеры включают фенильную, 1-нафтильную и 2-нафтильную группы.

30 В контексте настоящего изобретения примеры фармацевтически приемлемых солей включают: соли, полученные из неорганических кислот, такие как гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, сульфаты и фосфаты;

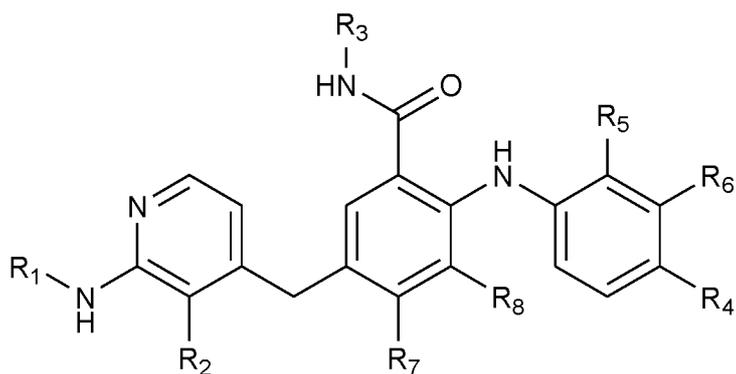
сульфонаты, такие как метансульфонаты, бензолсульфонаты и толуолсульфонаты; карбоксилаты, такие как формиаты, ацетаты, оксалаты, малеаты, фумараты, цитраты, малаты, сукцинаты, малонаты, глюконаты, манделаты, бензоаты, салицилаты, фторацетаты, трифторацетаты, тартраты, пропионаты и глутараты; соли щелочных 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 способ получения соединения, описываемого общей формулой (1), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемого сольвата указанного соединения или соли, способ включает стадию (I), приведенную ниже.

Вторым объектом настоящего изобретения является способ получения соединения, описываемого общей формулой (1), приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтически приемлемого сольвата указанного соединения или соли, способ включает стадию (II), приведенную ниже.

[Химическая формула 15]



(1)

В формуле:

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₁₁ или -S(=O)₂-R₁₁;

5 R₁₁ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу (C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C₁-C₆-алкоксигруппой) или C₃-C₆-циклоалкильную группу (C₃-C₆-циклоалкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой);

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

10 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);

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;

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

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

R₇ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу; и

R₈ обозначает атом водорода, атом галогена или C₁-C₆-алкильную группу.

В одном предпочтительном варианте осуществления способ, соответствующий первому объекту настоящего изобретения, дополнительно
25 включает стадию (II), приведенную ниже.

В одном предпочтительном варианте осуществления способ, соответствующий первому объекту настоящего изобретения, дополнительно включает стадии (II) и (III), приведенные ниже.

5 В одном предпочтительном варианте осуществления способ, соответствующий второму объекту настоящего изобретения, дополнительно включает стадию (III), приведенную ниже.

Третьим объектом настоящего изобретения является способ получения соединения, описываемого общей формулой (4), приведенной ниже, способ

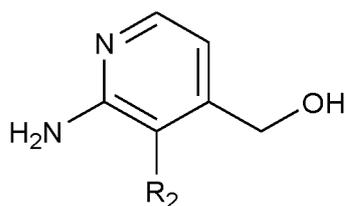
10 включает стадию (I), приведенную ниже.

Стадия (I):

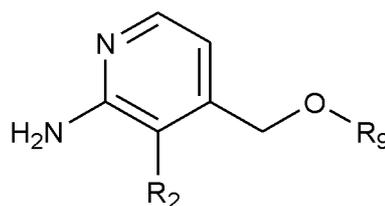
Введение соединения, описываемого общей формулой (2), приведенной ниже, в реакцию с соединением, описываемым формулой X_1-R_9 , и основанием в растворителе с получением соединения, описываемого общей формулой (4),

15 приведенной ниже:

[Химическая формула 16]



(2)



(4)

В формулах:

R_2 обладает таким же значением, как приведенное выше;

X_1 обозначает атом галогена или $-OR_9$;

20 R_9 обозначает $-C(=O)-R_{12}$, $-C(=O)-O-R_{12}$ или $-P(=O)(-O-R_{12})_2$; и

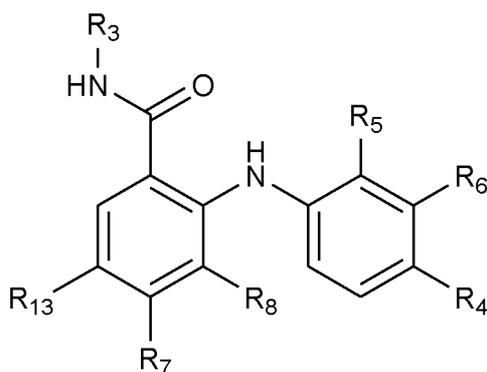
R_{12} обозначает C_1-C_6 -алкильную группу или арильную группу.

Стадия (II):

Введение соединения, описываемого общей формулой (4), в реакцию с соединением, описываемым общей формулой (10), приведенной ниже, в

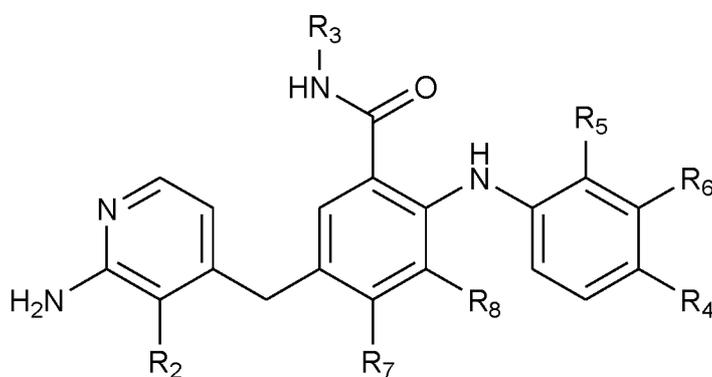
25 растворителе в присутствии катализатора с получением соединения, описываемого общей формулой (5), приведенной ниже:

[Химическая формула 17]



(10)

[Химическая формула 18]



(5)

5 В формулах:

R₁₃ обозначает -B(-OR₁₄)(-OR₁₅) или -BF₃K;

10 R₁₄ и R₁₅ все независимо обозначают атом водорода или C₁-C₆-алкильную группу (C₁-C₆-алкильная группа необязательно замещена C₁-C₆-алкоксигруппой или арильной группой), или R₁₄ и R₁₅ вместе с промежуточными атомами кислорода и бора образуют 5-8-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо (кольцо необязательно замещено C₁-C₆-алкильной группой, C₁-C₆-алкоксигруппой или арильной группой, и необязательно конденсировано с бензольным кольцом); и R₂-R₉ обладают такими же значениями, как приведенные выше.

Стадия (III):

15 Введение соединения, описывающегося общей формулой (5), в реакцию с соединением, описывающимся формулой X₂-S(=O)₂-NH-R₁₁ или X₂-S(=O)₂-R₁₁, с получением соединения, описывающегося общей формулой (1), или его соли, или сольвата указанного соединения или соли.

В формулах:

X_2 обозначает атом галогена и R_{11} обладает таким же значением, как приведенное выше.

R_1 предпочтительно обозначает $-S(=O)_2-NH-R_{11}$.

5 R_{11} предпочтительно обозначает C_1-C_6 -алкильную группу (C_1-C_6 -алкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C_1-C_6 -алкоксигруппой) или 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-
10 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_2 предпочтительно обозначает атом водорода или атом галогена, более предпочтительно атом галогена и еще более предпочтительно атом фтора.

15 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)
20 и еще более предпочтительно атом водорода или циклопропильную группу.

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

R_5 предпочтительно обозначает атом галогена и более предпочтительно атом фтора.

25 R_6 предпочтительно обозначает атом водорода.

R_7 предпочтительно обозначает атом водорода или атом галогена, более предпочтительно атом водорода или атом фтора и еще более предпочтительно атом фтора.

30 R_8 предпочтительно обозначает атом водорода или атом галогена, более предпочтительно атом водорода или атом фтора, и еще более предпочтительно атом фтора.

X_1 предпочтительно обозначает атом галогена и более предпочтительно атом хлора.

R₉ предпочтительно обозначает -C(=O)-O-R₁₂ (где R₁₂ обозначает C₁-C₆-алкильную группу или арильную группу) и более предпочтительно -C(=O)-O-CH₃.

5 Соединением общей формулы (1) является, например, 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид.

Соединением общей формулы (4) является, например, (2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбонат.

10 Соединением общей формулы (2) является, например, (2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метанол (2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метанол, он является имеющимся в продаже реагентом.

15 Примеры соединения формулы X₁-R₉ включают метилхлорформиат, этилхлорформиат, уксусный ангидрид, ацетилхлорид, диметилхлорфосфат, диэтилхлорфосфат и дифенилхлорфосфат. Предпочтительно, если им является, например, по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: метилхлорформиат и этилхлорформиат. Более предпочтительно, если им является, например, метилхлорформиат. Метилхлорформиат является имеющимся в продаже реагентом.

20 Примеры основания, используемого на стадии (I), включают триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, имидазол, пиридин, N,N-диметиламинопиридин, 2,6-диметилпиридин, 1-метилимидазол и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен. Предпочтительно, если им является, например, по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: N,N-диметиламинопиридин и 1-метилимидазол. Более
25 предпочтительно, если им является, например, N,N-диметиламинопиридин.

30 Примеры растворителя, используемого на стадии (I), включают ацетон, метилэтилкетон, этилацетат, изопропилацетат, ацетонитрил, N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформаид, N,N-диметилимидазолидинон, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 4-метилтетрагидропиран, циклопентилметилэфир, трет-бутилметилэфир, толуол, ксилол, гептан и циклогексан. Предпочтительно, если им является, например, по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из
следующих: ацетонитрил, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 4-

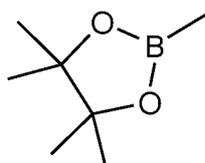
метилтетрагидропиран, циклопентилметилвый эфир и трет-бутилметилвый эфир. Более предпочтительно, если им является, например, ацетонитрил.

На стадии (I) реакцию можно провести путем перемешивания реакционной смеси при подходящей температуре (например, равной от 0 до 40°C) в течение некоторого промежутка времени (например, в течение от 0,5 до 24 ч).

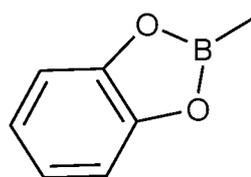
Смесь, полученную после завершения реакции, проводимой на стадии (I), можно непосредственно использовать на следующей стадии или ее можно обработать путем проведения выделения и очистки до использования на следующей стадии.

R₁₃ предпочтительно обозначает группу формулы (a), приведенной ниже, группу формулы (b), приведенной ниже, -B(-OH)₂ или -BF₃K, и более предпочтительно группу формулы (a), приведенной ниже.

[Химическая формула 19]



(a)



(b)

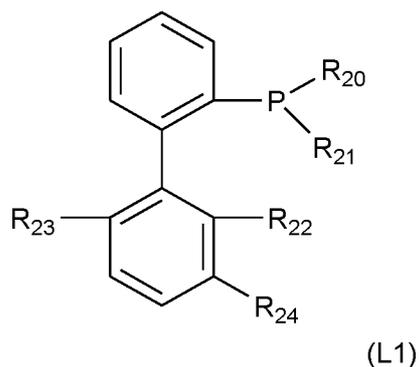
Соединением общей формулы (10) является, например, 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)бензамид.

Соединением общей формулы (5) является, например, 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид.

Катализатором, используемым на стадии (II), является, например, палладиевый катализатор или никелевый катализатор

Примеры палладиевого катализатора включают комбинацию следующих: по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: бис(аллилхлорпалладий), тетракис(трифенилфосфин)палладий, трис(дибензилиденацетон)дипалладий и ацетат палладия(II); и соединение, описываемое общей формулой (L1), приведенной ниже:

[Химическая формула 20]



где:

R₂₀ и R₂₁ все независимо обозначают C₃-C₆-циклоалкильную группу;

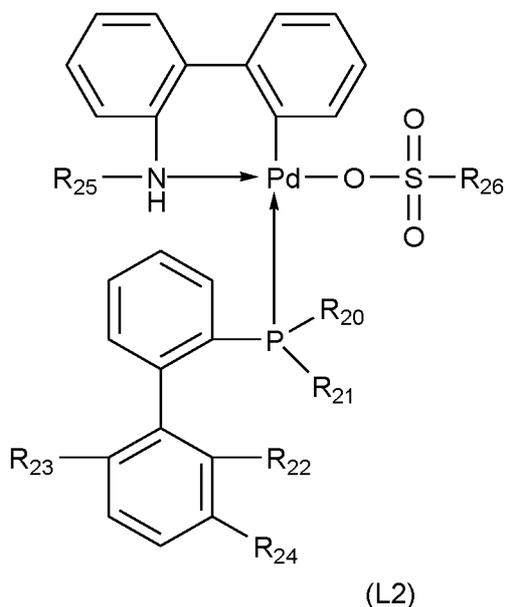
5 R₂₂ обозначает C₁-C₆-алкоксигруппу или аминогруппу (аминогруппа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой или арильной группой);

R₂₃ обозначает атом водорода или C₁-C₆-алкоксигруппу; и

R₂₄ обозначает атом водорода или -S(=O)₂-O-Na.

10 Примеры палладиевого катализатора также включают соединение, описываемое общей формулой (L2), приведенной ниже:

[Химическая формула 21]



где:

R₂₀ и R₂₁ все независимо обозначают C₃-C₆-циклоалкильную группу;

15 R₂₂ обозначает C₁-C₆-алкоксигруппу или аминогруппу (аминогруппа необязательно замещена C₁-C₆-алкильной группой или арильной группой);

R₂₃ обозначает атом водорода или C₁-C₆-алкоксигруппу;

R₂₄ обозначает атом водорода;

R₂₅ обозначает атом водорода или C₁-C₆-алкильную группу;

R₂₆ обозначает C₁-C₆-алкильную группу; и

каждая стрелка обозначает координационную связь.

5 R₂₀ и R₂₁ предпочтительно обозначают циклогексильную группу.

R₂₂ предпочтительно обозначает метоксигруппу, изопропоксигруппу или N,N-диметиламиногруппу.

R₂₃ предпочтительно обозначает атом водорода, метоксигруппу или изопропоксигруппу.

10 R₂₄ предпочтительно обозначает атом водорода.

R₂₅ предпочтительно обозначает атом водорода или метильную группу.

R₂₆ предпочтительно обозначает метильную группу.

Предпочтительно, если соединением, описываемым общей формулой (L1), является, например, по меньшей мере одно, выбранное из группы,

15 состоящей из следующих: 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфино)бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил.

Предпочтительно, если соединением, описываемым общей формулой (L2), является, например, по меньшей мере одно, выбранное из группы,

20 состоящей из следующих:

(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат,

2-дициклогексилфосфино-2-(N,N-диметиламино)бифенил(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II)метансульфонат, и

25 (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат.

Более предпочтительно, если им является, например,

(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат.

30 Примеры никелевого катализатора включают комбинацию по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из следующих: бис(1,5-циклооктадиен)никель и хлорид никеля(II), и по меньшей мере одного,

выбранного из группы, состоящей из следующих: трициклогексилфосфин, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан.

Примеры никелевого катализатора также включают по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих:

- 5 дихлорбис(трициклогексилфосфин)никель(II),
дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]никель(II), и
дихлор[1,3-бис(дифенилфосфино)пропан]никель(II).

10 Предпочтительно, если катализатором, используемым на стадии (II), является, например, по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих:

- комбинация бис(аллилхлорпалладия) и 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфино)бифенила;
комбинация бис(аллилхлорпалладия) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила;
15 комбинация бис(аллилхлорпалладия) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила;
(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат;
2-дициклогексилфосфино-2-(N,N-диметиламино)бифенил(2'-амино-1,1'-
20 бифенил-2-ил)палладий(II)метансульфонат; и
(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат.

Более предпочтительно, если им является, например,
25 (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат.

Если в качестве катализатора используют комбинацию двух или большего количества соединений, то они могут образовать, например, комплекс в растворителе.

30 Примеры растворителя, используемого на стадии (II), включают C₁-C₆-спирты. предпочтительными являются C₂-C₃-спирты и более предпочтительным является этанол.

На стадии (II) реакцию можно провести путем перемешивания реакционной смеси при подходящей температуре (например, равной от 40 до 90°C) в течение некоторого промежутка времени (например, в течение от 0,5 до 24 ч).

5 Смесь, полученную после завершения реакции, проводимой на стадии (II), можно непосредственно использовать на следующей стадии или ее можно обработать путем проведения выделения и очистки до использования на следующей стадии.

Соединением ($X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ или $X_2-S(=O)_2-R_{11}$), которое на стадии (III) вводят в реакцию с соединением общей формулы (5) предпочтительно является $X_2-S(=O)_2-NH-R_{11}$ и более предпочтительно N-метилсульфамоилхлорид.

10 Примеры растворителя, используемого на стадии (III), включают ацетонитрил, N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформаид, N,N-диметилимидазолидинон, N,N-диметилпропиленмочевина, тетраметилмочевина, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 4-метилтетрагидропиран, пиридин, дихлорметан и полученные из них смешанные растворители. Предпочтительно, если им является, например, N,N-диметилацетамид, N,N-диметилимидазолидинон, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран или полученный из них смешанный растворитель. Более предпочтительно, если им является, например, смешанный растворитель, содержащий N,N-диметилимидазолидинон и тетрагидрофуран.

20 Примеры растворителя, используемого на стадии (III) для получения, например, натриевой соли включают ацетон, ацетонитрил, метанол, этанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 4-метилтетрагидропиран и полученные из них смешанные растворители. Предпочтительно, если им является, например, ацетон, тетрагидрофуран или полученный из них смешанный растворитель.

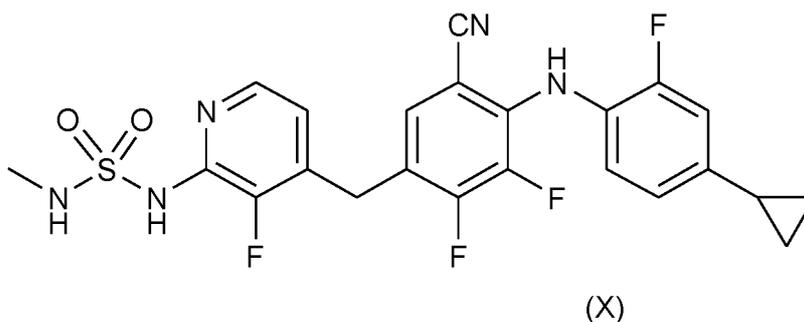
30 В отношении, например, натриевой соли, полученной на стадии (III), примеры растворителя, используемого для осаждения натриевой соли в виде кристаллов, включают ацетон, ацетонитрил, метанол, этанол, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 4-метилтетрагидропиран, циклопентилметилловый эфир, трет-бутилметилловый эфир, толуол, ксилол, гептан и полученные из них смешанные растворители. Предпочтительно, если им является, например, ацетон, тетрагидрофуран, трет-бутилметилловый эфир, гептан или полученный из

них смешанный растворитель. Более предпочтительно, если им является, например, смешанный растворитель, содержащий ацетон, тетрагидрофуран и трет-бутилметилловый эфир.

На стадии (III) реакцию можно провести путем перемешивания
5 реакционной смеси при подходящей температуре (например, равной от -10 до 30°C) в течение некоторого промежутка времени (например, в течение от 0,5 до 24 ч).

Если способом, соответствующим первому или второму объекту, получают
10 натриевую соль 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, то может образоваться соединение, описываемое формулой (X), приведенной ниже, или его натриевая соль.

[Химическая формула 22]



15 Это означает, что одним объектом настоящего изобретения является соединение, описываемое формулой (X), или его натриевая соль.

Одним объектом настоящего изобретения также является композиция,
содержащая натриевую соль 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-
[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида и
20 соединение, описываемое формулой (X), или его натриевую соль.

В одном варианте осуществления указанная выше композиция представляет
собой фармацевтическую композицию, предпочтительно фармацевтическую
композицию, содержащую в качестве активного ингредиента натриевую соль 2-
(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-
25 (метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида.

В одном варианте осуществления указанная выше фармацевтическая
композиция представляет собой фармацевтическую композицию,

предназначенную для лечения или предупреждения пролиферативного клеточного нарушения, в частности, рака.

Если образуется соединение формулы (X) или его натриевая соль, то количество соединения формулы (X) или его натриевой соли, которая
5 образуется, является небольшим и равно, например, 3,0% мас./мас. или менее, 2,0% мас./мас. или менее, 1,0% мас./мас. или менее, 0,8% мас./мас. или менее, 0,5% мас./мас. или менее, или 0,3% мас./мас. или менее в пересчете на массу натриевой соли 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, которая образуется.

10 Это означает, что количество соединения формулы (X) или его натриевой соли, которая содержится в композиции, равно, например, 3,0% мас./мас. или менее, 2,0% мас./мас. или менее, 1,0% мас./мас. или менее, 0,8% мас./мас. или менее, 0,5% мас./мас. или менее, или 0,3% мас./мас. или менее в пересчете на массу натриевой соли 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-
15 2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида, которая содержится в композиции.

Количество соединения формулы (X) или его натриевой соли, которая содержится в указанной выше композиции, можно определить, например, путем анализа с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография).

20 Примеры условий проведения анализа с помощью ВЭЖХ включают условия проведения анализа С, указанные в приведенной ниже таблице 1.

Если количество соединения формулы (X) или его натриевой соли, которая содержится в указанной выше композиции, определяют путем анализа с помощью, то площадь пика, соответствующего соединению формулы (X), равна,
25 например, 3,0% или менее, 2,0% или менее, 1,0% или менее, 0,8% или менее, 0,5% или менее, или 0,3% или менее в пересчете на сумму площадей пиков, соответствующих 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамиду, соединению формулы (X) и другим продуктам разложения 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-
30 дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида.

Для осуществления настоящего изобретения можно использовать затравочные кристаллы соединения или его соли. Затравочные кристаллы обычно можно получить по методике, известной специалистам данной области

техники, например, путем охлаждения раствора соединения или соли; добавления растворителя, обладающего низкой растворяющей способностью по отношению к соединению или соли (т. е. плохого растворителя); трения шпателем стенки сосуда, включающего раствор соединения или соли; или

5 концентрирования раствора соединения или соли при пониженном давлении, проводимого после очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

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

10	AA:	ацетат аммония
	tAmOH:	трет-амиловый спирт
	Woc:	трет-бутоксикарбонил
	tBuOH:	трет-бутанол
	2-BuOH:	2-бутанол
15	tBuXPhos:	2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
	tBuDavePhos:	2-ди-трет-бутилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил
	COMU:	(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбенийгексафторфосфат
	ЦПМЭ:	циклопентилметилловый эфир
20	SyJohnPhos:	2-(дициклогексилфосфино)бифенил
	DavePhos:	2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил
	ДБУ:	диазабциклоундецен
	ДЦК:	N,N'-дициклогексилкарбодиимид
	ДХМ:	дихлорметан
25	ДИПЭА:	N,N-диизопропилэтиламин
	ДМА:	N,N-диметилацетамид
	ДМАП:	N,N-диметиламинопиридин
	ДМФ:	N,N-диметилформаид
	ДМИ:	1,3-диметил-2-имидазолидинон
30	ДМСО:	диметилсульфоксид
	ЭДК:	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
	ЭДК·НСl:	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид
	EtOH:	этанол

	МК:	муравьиная кислота
	ГАТУ:	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат
	НОAt:	1-гидрокси-7-азабензотриазол
5	НООВt:	3,4-дигидро-3-гидрокси-4-оксо-1,2,3-бензотриазин
	ИПС:	изопропанол (изопропиловый спирт)
	JohnPhos:	(2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин
	ДАЛ:	диизопропиламид лития
	2-Me-TГФ:	2-метилтетрагидрофуран
10	MTГП:	4-метилтетрагидропиран
	MeCN:	ацетонитрил
	MeOH:	метанол
	MePhos:	2-дициклогексилфосфино-2'-метилбифенил
	NMP:	N-метил-2-пирролидон
15	1-PrOH:	1-пропанол
	[PdCl(аллил)] ₂ :	бис(аллилхлорпалладий)
	RuPhos:	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
	RuPhos-Pd-G3:	(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат
20	SPhos:	2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфино)бифенил
	ТБМЭ:	трет-бутилметилловый эфир
	ТБС:	трет-бутилдиметилсиллил
	ТФК:	трифторуксусная кислота
	ТГФ:	тетрагидрофуран
25	Xantphos:	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
	XPhos-Pd-G3:	(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат

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

30 Примеры

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

[Примеры синтеза]

В приведенных ниже примерах синтеза анализ с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили с использованием одного из наборов условий проведения анализа, приведенных в 5 представленной ниже таблице 1. Детектирование каждого соединения проводили с использованием детектора с фотодиодной матрицей или с помощью масс-спектрометра, однако можно использовать другую методику детектирования, такую как проводимую с использованием испарительного детектора светорассеяния.

10 [Таблица 1-1]

Таблица 1

Условия проведения анализа	Прибор	Колонка	Температура колонки	Длина волны детектирования (ДФМ**)
A	Waters H-Class	InertSustain AQ-C18 HP, 2,1 мм (ВД*)×50 мм (длина), 3 мкм	35°C	210-400 нм
B	Acquity SQD/SQD 2	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД)×50 мм (длина), 2,7 мкм	35°C	210-400 нм
C	Waters H-Class	InertSustain AQ-C18 HP, 2,1 мм (ВД)×50 мм (длина), 3 мкм	35°C	210-400 нм
D	Acquity SQD/SQD 2	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД)×50 мм (длина), 5 мкм	35°C	210-400 нм
E	Nexera UC LCMS-2020	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

15 [Таблица 1-2]

Таблица 1 (продолжение)

Условия проведения анализа	Подвижная фаза	Градиентный режим		Скорость потока (мл/мин)
		Время после инъектирования (мин)	A/B	
A	A) 0,05% ТФК/Н ₂ O	0-5,0	100/0 → 0/100	0,5
	B) 0,05% ТФК/MeCN	5,0-6,0	100/0	
B	A) 0,1% МК/MeCN	0-1,0	5/95 → 100/0	1

Условия проведения анализа	Подвижная фаза	Градиентный режим		Скорость потока (мл/мин)
		Время после инжектирования (мин)	А/В	
	В) 0,1% МК/Н ₂ О	1,0-1,4	100/0	
С	А) 0,05% ТФК/Н ₂ О В) 0,05% ТФК/МеСN	0-10,0 10,0-15,0 15,0-16,0	65/35 → 55/45 55/45 → 0/100 0/100	0,5
Д	А) МеОН В) 10 мМ АА/Н ₂ О	0-1,0 1,0-1,4	5/95 → 100/0 100/0	0,9
Е	А) 0,05% ТФК/Н ₂ О В) 0,05% ТФК/МеСN	0-1,5 1,5-2,0	5/95 → 100/0 100/0	1

Исследование с помощью ЯМР (ядерный магнитный резонанс) проводили с использованием спектрометра ядерного магнитного резонанса JEOL JNM-ECZ500R. Данные ЯМР приведены в част./млн (частей на миллион) (δ) и для сравнения использован сигнал дейтерия, содержащегося в растворителе для образца.

Имеющиеся в продаже реагенты использовали непосредственно без дополнительной очистки.

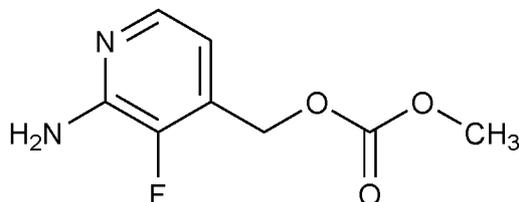
Все реакции, протекающие в неводной среде, проводили в безводных растворителях.

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

(Пример синтеза 1)

Синтез (2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбоната (соединение 4А)

[Химическая формула 23]



(1-1) Синтез (2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбоната (соединение 4А)

(2-Амино-3-фторпиридин-4-ил)метанол (соединение 2А) (30,0 г, 211 ммоль) и ДМАП (28,4 г, 232 ммоль) добавляли в сосуд для проведения реакции и затем сосуд продували азотом. Добавляли МеСN (885 мл) и после того, как

раствор реакционной смеси становился однородным, в течение 1 ч по каплям добавляли метилхлорформиат (соединение 3А) (16,2 мл, 211 ммоль). Добавляли MeCN (15 мл) и раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После

5 проводимой при 40°C и при пониженном давлении отгонки растворителя до обеспечения объема раствора, равного 90 мл, добавляли изопропилацетат (900 мл). Этот раствор один раз промывали 15% водным раствором хлорида натрия (300 мл), один раз промывали 15% водным раствором хлорида аммония (300 мл) и дважды промывали водой (150 мл) и затем растворитель отгоняли при 40°C и

10 при пониженном давлении до обеспечения объема раствора, равного 90 мл. К полученному раствору добавляли толуол (300 мл) и затем растворитель отгоняли при 40°C и при пониженном давлении до обеспечения объема раствора, равного 90 мл. Повторно добавляли толуол (300 мл) и растворитель отгоняли при 40°C и при пониженном давлении до обеспечения объема раствора, равного 90 мл.

15 Дополнительно добавляли толуол (30 мл) и внутреннюю температуру раствора повышали до равной 60°C для растворения осадившегося твердого вещества и затем температуру в течение 30 мин понижали до равной 40°C. Добавляли затравочные кристаллы (75 мг), полученные в приведенном ниже разделе (1-2), и раствор перемешивали в течение 30 мин. Затем внутреннюю температуру раствора в течение 30 мин понижали до равной 25°C и раствор перемешивали в

20 течение 30 мин. В течение 30 мин добавляли гептан (60 мл) и раствор перемешивали в течение 30 мин. В течение 30 мин повторно добавляли гептан (60 мл) и раствор перемешивали в течение 1 ч и 30 мин. В течение 30 мин дополнительно добавляли гептан (120 мл) и раствор перемешивали в течение 30 мин. Осадившееся твердое вещество отфильтровывали и промывали смешанным

25 растворителем, содержащим гептан (45 мл) и толуол (15 мл), и затем сушили при пониженном давлении и получали соединение 4А (35,1 г, выход 83%).

Чистота по данным ВЭЖХ: 98,86% (условия проведения анализа: А)

¹Н-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,69 (1H, d, J = 5,2 Гц), 6,47 (1H, t, J = 4,9 Гц), 6,26 (2H, s), 5,15 (2H, s), 3,73 (3H, s).

30 МС (масс-спектрометрия) (ИЭР⁺ (ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов)) m/z: 201 [M+H]⁺

(1-2) Синтез затравочных кристаллов (2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбоната (соединение 4А)

В атмосфере азота (2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метанол (соединение 2А) (10,0 г, 70,4 ммоль) и ДМАП (12,9 г, 106 ммоль) добавляли в сосуд для проведения реакции и затем проводили продувку азотом. Добавляли MeCN (300 мл), смесь перемешивали и к полученному однородному раствору при внешней температуре, равной 25°C, в течение 1 ч по каплям добавляли метилхлорформиат (соединение 3А) (5,4 мл, 70 ммоль). Полученный раствор реакционной смеси перемешивали в течение 3 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному после концентрирования остатку добавляли 2-Ме-ТГФ (100 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении и к остатку повторно добавляли 2-Ме-ТГФ (100 мл) и смесь концентрировали. После добавления к полученному после концентрирования остатку 2-Ме-ТГФ (50 мл) осадившееся твердое вещество отфильтровывали и отфильтрованный остаток промывали с помощью 2-Ме-ТГФ (30 мл) (полученный промывочный раствор называется промывочным раствором 1). Полученный отфильтрованный остаток повторно промывали с помощью 2-Ме-ТГФ (100 мл) (полученный промывочный раствор называется промывочным раствором 2). Фильтрат и промывочный раствор 1 объединяли и смесь концентрировали при пониженном давлении до обеспечения общего объема, равного 25 мл. Затем добавляли 2-Ме-ТГФ (5 мл) и смесь нагревали и перемешивали при внешней температуре, равной 40°C, и получали однородный раствор. К этому раствору в течение 1 ч добавляли гептан (30 мл) и смесь охлаждали до внешней температуры, равной 35°C. К полученной смеси в течение 1 ч повторно добавляли гептан (30 мл) и смесь охлаждали до внешней температуры, равной 25°C. Осадившееся твердое вещество отфильтровывали и отфильтрованный остаток промывали жидкой смесью гептан/2-Ме-ТГФ (3:1, 28 мл). Фильтрат и промывочный раствор объединяли и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный после концентрирования остаток, остаток, оставшийся в сосуде для проведения реакции после фильтрования, и остаток, полученный после проводимого при пониженном давлении концентрирования промывочного раствора 2, объединяли и смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве подвижной фазы

этилацетата и гептана. Полученный раствор соединения 4А в смеси этилацетат/гептан концентрировали при пониженном давлении. Бесцветное твердое вещество, полученное путем концентрирования, сушили при внешней температуре, равной 40°C, и при пониженном давлении и получали соединение 4А (4,2 г, выход 30%) в виде кристаллов.

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,99% (условия проведения анализа: А)

(1-3) Исследование селективности протекания реакции и степени превращения при проведении реакции в различных растворителях

Селективность протекания реакции и степень превращения при проведении реакции в растворителях, перечисленных в приведенной ниже таблице 2, исследовали следующим образом. (2-Амино-3-фторпиридин-4-ил)метанол (соединение 2А), ДМАП и растворитель добавляли в сосуд для проведения реакции и смесь перемешивали при комнатной температуре. После добавления 1,0 экв. метилхлорформиата (соединение 3А) в пересчете на количество соединения 2А перемешивание продолжали в течение заданного промежутка времени (т. е. промежутка времени, указанного в таблице 2). Полученную реакционную смесь анализировали с помощью ВЭЖХ при условиях проведения анализа А.

Результаты приведены в таблице 2. В таблице 2 приведены отношения площади пика, соответствующего примеси А, примеси В или примеси С, указанных ниже, к площади пика, соответствующего соединению 4А, и степень превращения, рассчитанная в соответствии с приведенной ниже формулой.

Степень превращения =
$$\frac{\text{площадь пика, соответствующего соединению 4А}}{\text{площадь пика, соответствующего соединению 2А} + \text{площадь пика, соответствующего соединению 4А}} \times 100\%$$

Соединение 2А

ВЭЖХ, время удерживания: примерно 0,77 мин

Соединение 4А

ВЭЖХ, время удерживания: 1,63 мин

30 Примесь А

ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия), m/z: 258

ВЭЖХ, время удерживания: 2,24 мин

Примесь В

ЖХМС, m/z: 369

ВЭЖХ, время удерживания: 2,47 мин

Примесь С

5 ЖХМС, m/z: 427

ВЭЖХ, время удерживания: 3,11 мин

[Таблица 2]

Таблица 2

Растворитель	Количество добавленного соединения 2А	Количество эквивалентов ДМАП	Продолжительность перемешивания	Примесь А/соединение 4А	Примесь В/соединение 4А	Примесь С/соединение 4А	Степень превращения
2-Ме-ТГФ, 4 мл	200 мг	1,0	1 ч	0,017	0,001	0,010	90%
МТГП, 4 мл	200 мг	1,0	1 ч	0,028	0,017	0,026	73%
ТГФ, 4 мл	200 мг	1,0	1 ч	0,021	0,013	0,018	80%
ЦПМЭ, 4 мл	200 мг	1,0	1 ч	0,022	0,006	0,010	80%
ТБМЭ, 4 мл	200 мг	1,0	1 ч	0,021	0,001	0,006	92%
MeCN, 3 мл	100 мг	1,0	1 ч	0,003	НО*	НО	81%
MeCN, 3 мл	100 мг	1,1	1 ч	0,004	НО	НО	88%
MeCN, 3 мл	100 мг	1,5	30 мин	НО	НО	НО	94%

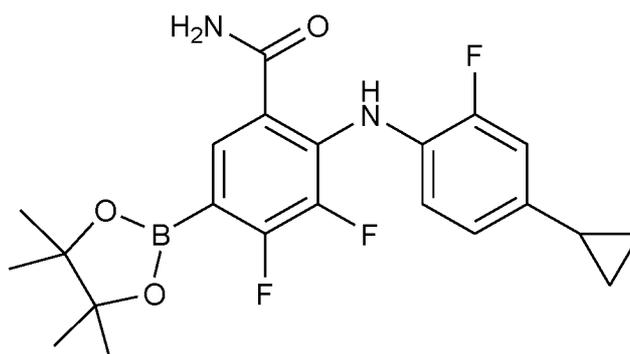
*НО - не обнаружено

10 Как видно из приведенных выше результатов, использование MeCN обеспечивает наилучшую селективность протекания реакции и степень превращения при проведении реакции.

(Пример синтеза 2)

15 Синтез 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)бензамида (соединение 10А)

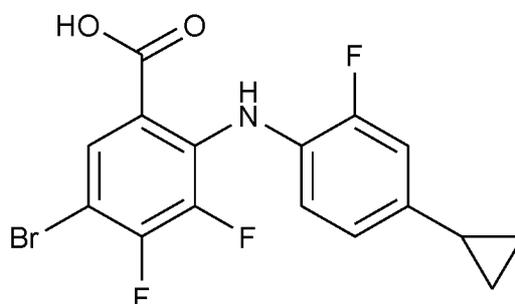
[Химическая формула 24]



(2-1) Синтез 5-бром-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензойной кислоты (соединение 8А)

5

[Химическая формула 25]



10

15

20

Сосуд для проведения реакции, в который помещали 1 М 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). Затем в течение 30 мин по каплям добавляли раствор 5-бром-2,3,4-трифторбензойной кислоты (15,0 г, 58,8 ммоль) в ТГФ (120 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 5 М раствор хлороводородной кислоты (118 мл), температуру повышали до комнатной температуры и смесь экстрагировали изопропилацетатом (75 мл). Органический слой последовательно промывали дважды водой (75 мл) и один раз 15% водным раствором хлорида натрия (75 мл) и концентрировали при пониженном давлении. К полученному после концентрирования остатку добавляли ацетон (120 мл) и после нагревания для обеспечения растворения добавляли воду (45 мл) и затравочные кристаллы (150 мг) для осаждения кристаллов. К полученной суспензии добавляли воду (45 мл) и кристаллы отфильтровывали. После промывки жидкой смесью ацетон/вода (1/2) кристаллы сушили при внешней температуре, равной 40°C , и при пониженном давлении и получали соединение 8А (19,4 г, выход 85%).

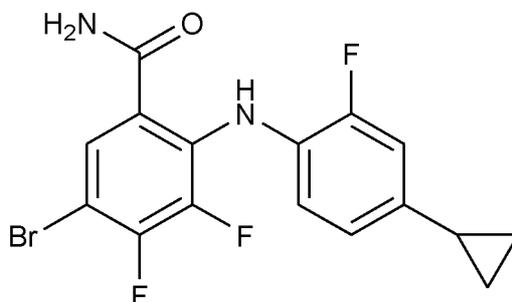
ЖХМС, m/z: 386 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,62 мин (условия проведения анализа: В)

(2-2) Синтез 5-бром-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение 9А)

5

[Химическая формула 26]



В сосуд для проведения реакции, в который помещали 5-бром-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензойную кислоту (соединение 8А) (13,0 г, 33,7 ммоль), добавляли MeCN (104 мл), ТГФ (26 мл) и 1,1'-карбонилдиимдазол (8,2 г, 50,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После добавления к реакционной смеси 28% водного раствора аммиака (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 соединение 9А (12,0 г, выход 93%).

10

15

ЖХМС, m/z: 385 [M+H]⁺

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

(2-3) Синтез 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)бензамида (соединение 10А)

20

Ацетат калия (7,64 г, 77,8 ммоль), 5-бром-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид (соединение 9А) (10,0 г, 26,0 ммоль) и бис(пинаколято)дифторид (7,25 г, 28,6 ммоль) в атмосфере азота суспендировали в 2-Ме-ТГФ (150 мл) и сосуд для проведения реакции продували азотом. К полученной смеси добавляли XPhos-Pd-G3 (440 мг, 0,519 ммоль) и сосуд для проведения реакции повторно продували азотом. Смесь нагревали до внешней температуры, равной 80°C, и перемешивали в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и после фильтрования фильтрат концентрировали при

25

пониженном давлении. К остатку добавляли циклопентилметилловый эфир (50 мл) и смесь повторно концентрировали при пониженном давлении. К полученному после концентрирования остатку добавляли циклопентилметилловый эфир (50 мл) и смесь повторно концентрировали при пониженном давлении. Затем к остатку добавляли циклопентилметилловый эфир (50 мл) и осадившееся твердое вещество отфильтровывали. Отфильтрованный остаток промывали циклопентилметилловым эфиром (30 мл) и затем сушили при 40°C и при пониженном давлении и получали соединение 10А (7,02 г, выход 63%).

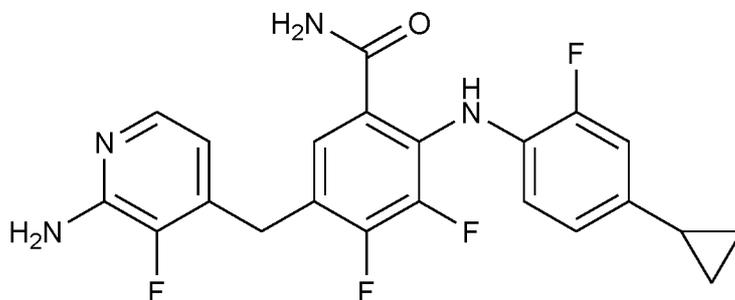
10 Чистота по данным ВЭЖХ: 97,60% (условия проведения анализа: А)
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,83 (1Н, brs), 8,40-8,32 (1Н, brs), 7,77 (1Н, d, J = 5,2 Гц), 7,72-7,63 (1Н, brs), 6,96-6,90 (2Н, m), 6,83 (1Н, dd, J = 1,7, 8,0 Гц), 1,93-1,86 (1Н, m), 1,30 (12Н, s), 0,95-0,90 (2Н, m), 0,67-0,63 (2Н, m).
МС (ИЭР⁺) m/z: 433 [M+H]⁺

15 Во время проведения анализа с помощью ВЭЖХ некоторое количество соединения 10А гидролизовалось с образованием бороновой кислоты. Поэтому чистоту соединения 10А определяли на основании суммы площадей пиков, соответствующих соединению 10А (время удерживания: 4,57 мин; m/z: 433 [M+H]⁺) и бороновой кислоте (время удерживания: примерно 3,48 мин; m/z: 351 [M+H]⁺).

(Пример синтеза 3)

Синтез 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение 5А)

[Химическая формула 27]



(3-1) Синтез 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение 5А)

5-Бром-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид (соединение 9А) (15,00 г, 38,9 ммоль), ацетат калия (11,47 г, 117 ммоль), бис(пинаколято)дибор (10,88 г, 42,8 ммоль) и 2-Ме-ТГФ (113 мл) добавляли в сосуд для проведения реакции и затем сосуд для проведения реакции продували азотом. К раствору реакционной смеси добавляли XPhos-Pd-G3 (659 мг, 0,779 ммоль) и затем сосуд для проведения реакции продували азотом. Внутреннюю температуру раствора реакционной смеси повышали до равной 80°C и раствор перемешивали в течение 4 ч. Внутреннюю температуру раствора реакционной смеси понижали до равной 25°C и затем добавляли (2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбонат (соединение 4А) (11,69 г, 58,4 ммоль), карбонат калия (16,15 г, 117 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (1,629 г, 1,947 ммоль). Сосуд для проведения реакции продували азотом (концентрация кислорода в сосуде для проведения реакции $\leq 0,1\%$) и затем внутреннюю температуру раствора реакционной смеси повышали до равной 75°C. По каплям медленно добавляли EtOH (52 мл, 900 ммоль) (таким образом, чтобы внутренняя температура раствора не становилась ниже 60°C) и затем раствор перемешивали в течение 4 ч и 30 мин. После подтверждения разложения соединения 4А (менее 1%) добавляли 2-Ме-ТГФ (113 мл) и водный раствор N-ацетил-L-цистеина (1,271 г, 113 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Внутреннюю температуру раствора реакционной смеси понижали до равной 40°C и затем смесь экстрагировали. Органический слой последовательно промывали 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (113 мл), 0,1 М водным раствором фосфата калия (113 мл) и 2% водным раствором хлорида натрия (113 мл) и полученный органический слой фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до обеспечения общего объема, равного 75 мл, и к полученному после концентрирования остатку добавляли толуол (225 мл). Растворитель отгоняли при пониженном давлении до обеспечения объема раствора, равного 75 мл, и затем повторно добавляли толуол (225 мл). Растворитель отгоняли при пониженном давлении до обеспечения объема раствора, равного 75 мл, и затем добавляли 1-бутанол (12 мл), использующийся в качестве внутреннего стандарта. Для определения содержания толуола использовали ^1H -ЯМР и

добавляли толуол для получения раствора, содержащего 240 мл толуола.

Внутреннюю температуру раствора реакционной смеси повышали до равной 110°C и после полного растворения твердых веществ температуру понижали до равной 90°C. Добавляли затравочные кристаллы (75 мг), полученные в

5 приведенном ниже разделе (4-2) (5), и затем внутреннюю температуру раствора реакционной смеси понижали до равной 80°C и смесь перемешивали в течение 1 ч. Температуру раствора понижали до равной 60°C и раствор перемешивали в течение 30 мин. Температуру раствора понижали до равной 40°C и раствор перемешивали в течение 30 мин. Температуру раствора понижали до равной 25°C и раствор перемешивали в течение 30 мин. Температуру раствора понижали до равной 5°C и раствор перемешивали в течение 30 мин.

Осадившееся твердое вещество отфильтровывали, промывали толуолом (45 мл) и отфильтровывали при пониженном давлении и получали соединение 5A (12,6 г, выход 75%).

15 Чистота по данным ВЭЖХ: 99,69% (условия проведения анализа: A)

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,38 (1H, brs), 8,19 (1H, brs), 7,70 (1H, brs), 7,65 (1H, d, J = 5,2 Гц), 7,58 (1H, d, J = 6,9 Гц), 6,90 (1H, d, J = 13,2), 6,81-6,76 (2H, m), 6,38 (1H, t, J = 5,2 Гц), 6,14 (2H, brs), 3,91 (2H, s), 1,90-1,84 (1H, m), 0,92-0,88 (2H, m), 0,64-0,61 (2H, m).

20 МС (ИЭР⁺) m/z: 431 [M+H]⁺

(3-2) Исследование селективности протекания реакции и степени превращения при проведении реакции в различных растворителях

Селективность протекания реакции и степень превращения при проведении реакции в растворителях, перечисленных в приведенной ниже таблице 3, исследовали следующим образом. 2-(4-Циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)бензамид (соединение 10A) (100 мг, 0,231 ммоль), Me-ТГФ (1,5 мл), (2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбонат (соединение 4A) (93 мг, 0,46 ммоль) и карбонат калия (96 мг, 0,69 ммоль) последовательно добавляли в сосуд для проведения реакции и сосуд для проведения реакции продували азотом. К полученной смеси добавляли бис(аллилхлорпалладий) (2,1 мг, 5,8 мкмоль), 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфино)бифенил (4,8 мг, 12 мкмоль) и растворитель (1,5 мл) и после повторной продувки сосуда для проведения реакции азотом температуру

раствора реакционной смеси при перемешивании повышали до равной 70°C. После проводимого в течение 30 мин добавления добавки (H₂O) (30 мкл) или без проведения добавления добавки (H₂O) перемешивание продолжали в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь анализировали с помощью ВЭЖХ при условиях проведения анализа А.

Результаты приведены в таблице 3. В таблице 3 приведены отношения площади пика, соответствующего соединению 5А, к площади пика, соответствующего примеси D, указанной ниже, и степень превращения, рассчитанная в соответствии с приведенной ниже формулой.

Степень превращения = [площадь пика, соответствующего соединению 5А + площадь пика, соответствующего примеси D + площадь пика, соответствующего примеси E)/(площадь пика, соответствующего соединению 10А + площадь пика, соответствующего бороновой кислоте + площадь пика, соответствующего соединению 5А + площадь пика, соответствующего примеси D + площадь пика, соответствующего примеси E)]×100%

Соединение 5А

ВЭЖХ, время удерживания: примерно 3,31 мин

Примесь D

ВЭЖХ, время удерживания: примерно 3,98 мин

Примесь E

ЖХМС, m/z: 611

ВЭЖХ, время удерживания: примерно 5,06 мин

[Таблица 3]

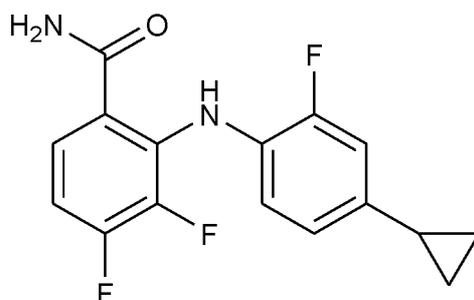
Таблица 3

Растворитель	Добавка	Соединение 5А/примесь D	Степень превращения
ДМИ	H ₂ O	0,09	71%
Толуол	H ₂ O	0,33	56%
2-BuOH	H ₂ O	0,59	100%
ЦПМЭ	H ₂ O	0,39	57%
EtOH	H ₂ O	4,97	100%
1-PrOH	H ₂ O	3,16	98%
ИПС	H ₂ O	1,48	100%
tBuOH	H ₂ O	1,11	100%
tAmOH	H ₂ O	1,02	97%
EtOH	отсутствует	4,84	98%

Как видно из приведенных выше результатов, использование EtOH обеспечивает наилучшую селективность протекания реакции и степень превращения при проведении реакции.

Структурная формула, полученные с помощью ЯМР результаты и m/z для примеси D являлись следующими.

[Химическая формула 28]



¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 9,63 (1H, brs), 8,25-8,20 (1H, brs), 7,75-7,70 (1H, brs), 7,61 (1H, ddd, J = 1,7, 5,7, 8,0 Гц), 7,09-7,02 (1H, m), 6,91 (1H, dd, J = 1,7, 12,0 Гц), 6,85-6,80 (2H, m), 1,91-1,85 (1H, m), 0,93-0,89 (2H, m), 0,65-0,62 (2H, m).
МС (ИЭР⁺) m/z: 307 [M+H]⁺

(3-3) Исследование селективности протекания реакции и степени превращения при проведении реакции при использовании различных катализаторов

Селективность протекания реакции и степень превращения при проведении реакции при использовании катализаторов, перечисленных в приведенной ниже таблице 4, исследовали следующим образом. 2-(4-Циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)бензамид (соединение 10А) (100 мг, 0,231 ммоль), Me-ТГФ (1,5 мл), (2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбонат (соединение 4А) (93 мг, 0,463 ммоль) и карбонат калия (96 мг, 0,694 ммоль) последовательно добавляли в сосуд для проведения реакции и сосуд для проведения реакции продували азотом. К полученной смеси добавляли катализатор и EtOH (0,7 мл), и сосуд для проведения реакции повторно продували азотом. Раствор реакционной смеси перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч и полученную реакционную смесь анализировали с помощью ВЭЖХ при условиях проведения анализа А.

Результаты приведены в таблице 4. В таблице 4 приведены отношения площади пика, соответствующего соединению 5А, к площади пика,

соответствующего примеси D, указанной в приведенном выше разделе (3-2), и степень превращения, рассчитанная в соответствии с формулой, указанной в приведенном выше разделе (3-2).

[Таблица 4]

5 Таблица 4

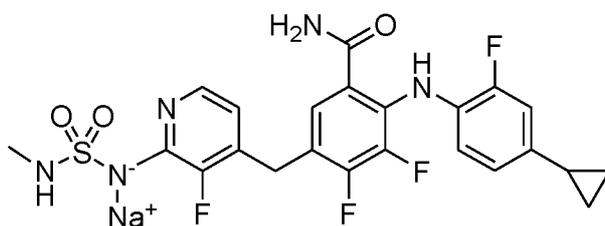
Катализатор	Соединение 5А/Примесь D	Степень превращения
[PdCl(аллил)] ₂ + SPhos	6,68	100%
[PdCl(аллил)] ₂ + tBuXPhos	0,00	100%
[PdCl(аллил)] ₂ + tBuDavePhos	0,01	100%
[PdCl(аллил)] ₂ + JohnPhos	0,05	100%
[PdCl(аллил)] ₂ + RuPhos	9,44	100%
[PdCl(аллил)] ₂ + CyJohnPhos	0,29	55%
[PdCl(аллил)] ₂ + DavePhos	2,16	100%
[PdCl(аллил)] ₂ + MePhos	0,11	64%
RuPhos-Pd-G3	13,37	100%

10 Как видно из приведенных выше результатов, использование комбинации [PdCl(аллил)]₂ и SPhos, комбинации [PdCl(аллил)]₂ и RuPhos, комбинации [PdCl(аллил)]₂ и DavePhos, или RuPhos-Pd-G3 обеспечивает наилучшую селективность протекания реакции и степень превращения при проведения реакции.

(Пример синтеза 4)

15 Синтез натриевой соли 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиамино)пиридин-4-ил]метил]бензамида (соединение 1А)

[Химическая формула 29]



(4-1) Получение образца 1а (форма I)

20 5-[(2-Амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид (соединение 5А) (3,00 г, 6,97 ммоль) добавляли в сосуд для проведения реакции и затем для его растворения добавляли 1,3-диметил-2-имидазолидинон (12 мл) и ТГФ (6 мл). После продувки сосуда для проведения реакции азотом добавляли пиридин (1,69 мл, 20,91

ммоля) и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли N-метилсульфамоилхлорид (0,67 мл, 7,67 ммоля) и смесь перемешивали в течение 45 мин, и затем добавляли пиридин (0,10 мл, 1,26 ммоля) и N-метилсульфамоилхлорид (0,30 мл, 3,42 ммоля) и смесь перемешивали в течение 35 мин. Затем добавляли пиридин (0,24 мл, 2,93 ммоля) и N-метилсульфамоилхлорид (0,13 мл, 1,46 ммоля) и смесь перемешивали в течение 35 мин, и затем добавляли пиридин (0,09 мл, 1,12 ммоля) и N-метилсульфамоилхлорид (0,05 мл, 0,56 ммоля) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Раствор реакционной смеси разбавляли с помощью ТГФ (18 мл) и ТБМЭ (24 мл) и затем для остановки реакции добавляли 10% водный раствор хлорида натрия (15 г), затем температуру повышали до равной 25°C. Раствор реакционной смеси разделяли на два слоя и верхний слой (органический слой) промывали 10% водным раствором хлорида натрия (24 г). Полученный органический слой концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 15 мл, и разбавляли с помощью ТГФ (45 мл). Эту процедуру повторяли еще два раза и затем осадившиеся неорганические соли отфильтровывали. Отфильтрованные неорганические соли промывали с помощью ТГФ (15 мл) и промывочный раствор объединяли с фильтратом. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении до объема, равного 15 мл. Остаток разбавляли ацетоном (11 мл) и затем добавляли ТГФ (9,3 мл). После нагревания полученного раствора до 40°C последовательно добавляли 5М водный раствор гидроксида натрия (1,32 мл, 6,62 ммоля) и суспензию затравочных кристаллов натриевой соли соединения 1А (1,82 мг) (образец 1b, описанный ниже) в ацетоне (0,7 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч и 30 мин. В течение 30 мин добавляли ацетон (6,6 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. В течение 20 мин добавляли ацетон (18,2 мл) и смесь перемешивали в течение 45 мин. В течение 20 мин добавляли ТБМЭ (24 мл) и смесь перемешивали в течение 50 мин. Полученную суспензию в течение 30 мин охлаждали до 25°C, перемешивали в течение 1 ч и выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. После выдерживания в течение ночи суспензию перемешивали при 25°C в течение 2 ч и 30 мин. Осадившееся твердое вещество отфильтровывали, промывали смешанным растворителем, содержащим ацетон (11,0 мл) и ТБМЭ (11,0 мл), и сушили при пониженном давлении и получали натриевую соль соединения 1А (2,77 г, выход 73%) (образец 1а (форма I)).

Чистота по данным ВЭЖХ: 99,49% (условия проведения анализа: С)

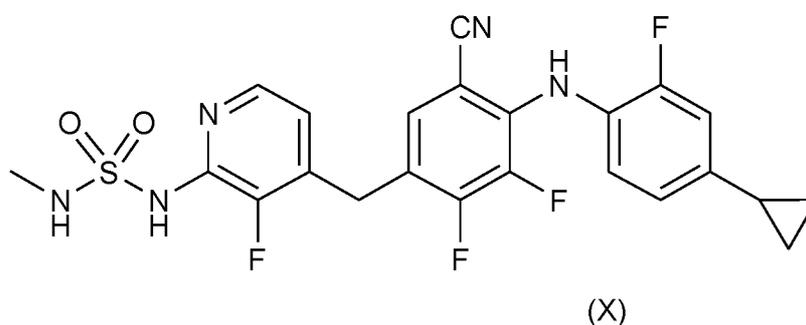
ВЭЖХ, время удерживания: 7,02 мин (условия проведения анализа: С)

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 9,36 (1H, brs), 8,21 (1H, brs), 7,68 (1H, brs), 7,60-7,55 (2H, m), 6,89 (1H, brd, J = 13,5 Гц), 6,82-6,75 (2H, m), 6,17 (1H, t, J = 5,0 Гц), 5,50 (1H, q, J = 6,0 Гц), 3,85 (2H, s), 2,28 (3H, d, J = 6,0 Гц), 1,90-1,83 (1H, m), 0,92-0,87 (2H, m), 0,64-0,60 (2H, m).

МС (ИЭР⁺) m/z: 524 [M+2H-Na]⁺

При проведении анализа полученного образца 1a (форма I) с помощью ВЭЖХ обнаружено соединение, описываемое формулой (X), приведенной ниже. Относительная площадь пика, соответствующего соединению формулы (X), составляла 0,27, если сумму площадей пиков, соответствующих соединению 1A, соединению формулы (X) и другим продуктам разложения соединения 1A, принимали равной 100. Можно утверждать, что содержание соединения формулы (X) или его натриевой соли в образце 1a (форма I) является достаточно низким.

[Химическая формула 30]



ВЭЖХ, время удерживания: 8,81 мин (условия проведения анализа: С)

МС (ИЭР⁺) m/z: 506 [M+H]⁺

(4-2) Получение образца 1b (форма I)

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

В сосуд для проведения реакции добавляли трет-бутил-[(2-хлор-3-фторпирдин-4-ил)метокси]диметилсилан (180 г, 653 ммоль), Xantphos (22,7 г, 39,2 ммоль), карбонат калия (135 г, 979 ммоль), ацетамид (77,1 г, 1,31 моль) и 2-метил-2-бутанол (540 мл) и затем из сосуда путем понижения давления удаляли воздух и сосуд продували азотом. Затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (14,9 г, 16,3 ммоль) и толуол (540 мл),

затем повторяли удаление воздуха путем понижения давления и продувку азотом. Смесь нагревали в атмосфере азота до внешней температуры, равной 120°C, и перемешивали в течение 7 ч. Внешнюю температуру понижали до комнатной температуры и реакционную смесь фильтровали и промывали 5 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. 10

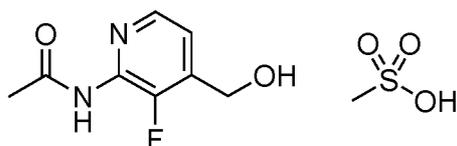
ЖХМС, m/z: 299 [M+H]⁺

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

(2) Синтез N-[3-фтор-4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]ацетамидметансульфоната (соединение 13А)

15

[Химическая формула 31]



20

25

30

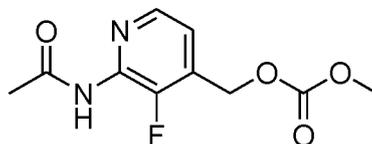
Полученный раствор N-[4-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-3-фторпиридин-2-ил]ацетамида в толуоле, толуол (175 мл) и MeOH (195 мл) добавляли в сосуд для проведения реакции и из сосуда удаляли воздух путем понижения давления и его продували азотом. При внешней температуре, равной 10°C, по каплям добавляли метансульфоновою кислоту (188 г, 1,96 моля) и 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 MeOH (78 мл). Отфильтрованное твердое вещество и жидкую смесь толуола (1,1 л) и EtOH (492 мл) добавляли в сосуд для проведения реакции и смесь перемешивали при внешней температуре, равной 0°C, в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали, промывали жидкой смесью толуола (281 мл) и EtOH (117 мл) и сушили при внешней температуре, равной 40°C, и при пониженном давлении и получали соединение 13А (149 г, выход 81%).

ЖХМС, m/z: 185 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,30 мин (условия проведения анализа: D)

(3) Синтез (2-ацетамид-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбоната (соединение 14А)

[Химическая формула 32]



5

В сосуд для проведения реакции, в который помещали N-[3-фтор-4-(гидрокси метил)пиридин-2-ил]ацетамидметансульфонат (соединение 13А) (50,0 г, 178 ммоль) и 2-Ме-ТГФ (750 мл), при комнатной температуре добавляли ДМАП (52,3 г, 428 ммоль). Внешнюю температуру понижали до равной 0°C и добавляли метилхлорформиат (21,9 г, 232 ммоль). Затем температуру повышали до комнатной температуры и смесь перемешивали. Осадившееся твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и при внешней температуре, равной 40°C. К полученному после концентрирования остатку для его растворения при комнатной температуре добавляли этилацетат (300 мл) и затем добавляли ДИПЭА (31,2 мл, 178 ммоль), гептан (150 мл) и затравочные кристаллы. После 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). Кристаллы сушили при внешней температуре, равной 40°C, и при пониженном давлении и получали соединение 14А (31,3 г, выход 72%) в виде бесцветного твердого вещества.

15

20

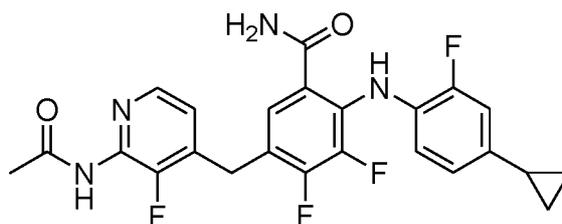
ЖХМС, m/z: 243 [M+H]⁺

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

(4) Синтез 5-[(2-ацетамид-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение 15А)

25

[Химическая формула 33]



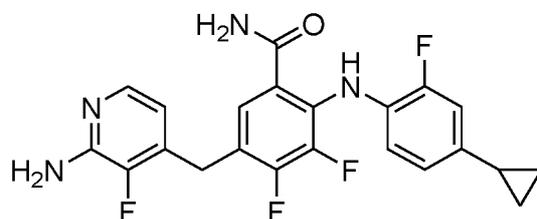
5-Бром-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид (соединение 9А) (10,0 г, 26,0 ммоль), бис(пинаколято)дибор (7,3 г, 28,6 ммоль), ацетат калия (7,6 г, 77,9 ммоль) и 2-Ме-ТГФ (150 мл) добавляли в сосуд для проведения реакции и из сосуда удаляли воздух путем понижения давления и его продували азотом. 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 дополнительно проводили удаление воздуха путем понижения давления и продувку 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 проводили удаление воздуха путем понижения давления и продувку азотом. 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 после удаления воздуха путем понижения давления и продувки азотом добавляли раствор (2-ацетамид-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбоната (соединение 14А) (12,6 г, 51,9 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (150 мл). Смесь нагревали в атмосфере азота при внешней температуре, равной 70°C, и после проводимого трижды через промежутки времени, равные 20 мин, добавления воды (935 мкл, 51,9 ммоль) смесь перемешивали в течение 20 мин. Дополнительно 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 отделяли. Органический слой промывали 15% водным раствором хлорид натрия (150 мл), нерастворимые вещества отфильтровывали и проводили концентрирование при пониженном давлении. К полученному после концентрирования остатку добавляли MeCN (500 мл) и для его растворения смесь нагревали при внешней температуре, равной 100°C, и затем температуру понижали до комнатной температуры. Кристаллы отфильтровывали, промывали с помощью MeCN (200 мл) и сушили при внешней температуре, равной 40°C, и при пониженном давлении и получали соединение 15А (8,34 г, выход 68%).

ЖХМС, m/z: 471 [M-H]⁻

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

(5) Синтез 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамида (соединение 5А)

[Химическая формула 34]



- 5 В сосуд для проведения реакции, в который помещали 5-[(2-ацетамид-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид (соединение 15А) (100 мг, 0,21 ммоль), добавляли MeOH (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.
- 10 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия (1,1 мл, 2,1 ммоль). К полученной суспензии добавляли воду (0,5 мл) и кристаллы отфильтровывали. Кристаллы промывали жидкой смесью MeOH/вода (3/2) и сушили при внешней температуре, равной 40°C, и при пониженном давлении и получали соединение 5А (77,7 мг, выход
- 15 85%) в виде бесцветного твердого вещества.

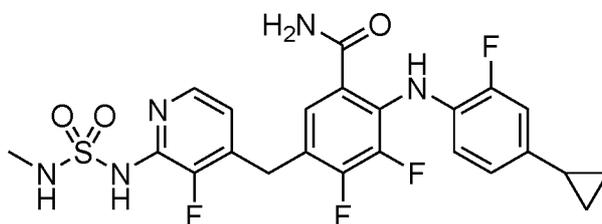
ЖХМС, m/z: 431 [M+H]⁺

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

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

20

[Химическая формула 35]



25

5-[(2-Амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид (соединение 5А) (100 мг, 0,232 ммоль) растворяли в безводном ДМА (1 мл) и добавляли пиридин (56,4 мкл, 0,697 ммоль). Затем смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли метилсульфамойлхлорид (30,2 мкл, 0,349 ммоль) и смесь перемешивали в

течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли MeCN (0,6 мл), воду (0,3 мл) и затравочные кристаллы (которые были получены в приведенном ниже примере получения А-1-1) (1 мг), температуру повышали до комнатной температуры, добавляли воду (0,7 мл) и MeCN (0,4 мл) и смесь перемешивали в течение 20 ч.

5 Осадок отфильтровывали и промывали жидкой смесью MeCN/вода (1/1) и получали соединение 1А (93,1 мг, выход 77%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС, m/z: 524 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,13 мин (условия проведения анализа: E)

10 (7) Получение натриевой соли 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензамида (соединение 1А)

(i) Получение образца 1b (форма I)

15 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 EtOH (3,03 мл) и затравочные кристаллы натриевой соли соединения 1А (образец 1с, описанный ниже) и смесь перемешивали при комнатной

20 температуре в течение 1 ч. Затем добавляли EtOH (15,1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем дополнительно добавляли EtOH (15,1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и получали натриевую соль соединения 1А (2,74 г) в виде порошкообразных кристаллов (образец 1b (форма I)).

25 (ii) Получение образца 1с

К соединению 1А (53,6 мг) добавляли 20% раствор этоксида натрия в EtOH (0,054 мл) и метилизобутилкетон (0,161 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли метилизобутилкетон (0,161 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 4 дней. Затем добавляли

30 ДМСО (0,054 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч и получали натриевую соль соединения 1А (25,6 мг) в виде порошкообразных кристаллов (образец 1с).

(4-3) Анализ с помощью порошковой рентгенографии

Образец 1a (форма I) анализировали с помощью порошковой рентгенографии при приведенных ниже условиях.

Прибор: Empyrean (PANalytical)

5 Антикато́д: Cu

Напряжение на трубке: 45 кВ

Ток на трубке: 40 мА

Режим сканирования: непрерывный

Шаг: 0,0262606°

10 Ось сканирования: 2θ

Продолжительность анализа на каждом шаге: 5,100 с

Диапазон сканирования: от 3 до 25°

Образец 1b (форма I) и образец 1c анализировали с помощью порошковой рентгенографии при приведенных ниже условиях.

15 Прибор: SmartLab, детектор D/Tex Ultra (Rigaku Corp.)

Антикато́д: Cu

Напряжение на трубке: 45 кВ

Ток на трубке: 200 мА

Шаг при анализе: 0,02°

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

[Сравнительные примеры]

Ниже приведены сравнительные примеры (примеры получения и примеры исследования) конкретных производных акриламидов. Из числа производных акриламидов, описанных в приведенных ниже сравнительных примерах

30 (соединения А-1, А-2, А-8, А-18, А-20, А-25, А-27, А-33, В-1, Е-1, Е-7, Е-13, Н-1, Н-3, Н-4, I-1, J-1, К-10, L-1, М-1, N-1, N-2 и Р-1), соединения А-1, А-2, А-8, А-18, А-20, А-25, А-27, А-33, В-1 и I-1 являются соединениями общей формулы

(1), приведенной выше (в настоящем изобретении соединение А-1 также называется соединением 1А).

[Примеры получения]

В приведенных ниже примерах получения исследование с помощью ЯМР проводили с использованием прибора AVANCE III HD400 (400 МГц), выпускающегося фирмой Bruker Co. Данные ЯМР приведены в част./млн (частей на миллион) (δ) и для сравнения использован сигнал дейтерия, содержащегося в растворителе для образца.

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

Исследования с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили с использованием одного из наборов условий проведения анализа, приведенных в представленной ниже таблице 5.

[Таблица 5-1]

Таблица 5

Условия проведения анализа	Прибор	Колонка	Температура колонки	Длина волны детектирования (ДФМ)
Е	Nexera UC LCMS-2020	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД)×50 мм (длина), 2,7 мкм	35°C	210-400 нм
Н	Nexera UC LCMS-2020	XSelect CSH C18, 2,1 мм (ВД)×50 мм (длина), 2,5 мкм	35°C	210-400 нм
В	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД)×50 мм (длина), 2,7 мкм	35°C	210-400 нм
И	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД)×50 мм (длина), 2,7 мкм	35°C	210-400 нм
Д	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД)×50 мм (длина), 5 мкм	35°C	210-400 нм
Ф	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД)×50 мм (длина), 2,7 мкм	35°C	210-400 нм

Условия проведения анализа	Прибор	Колонка	Температура колонки	Длина волны детектирования (ДФМ)
G	Acquity S/QD/SQD2	Ascentis Express C18, 2,1 мм (ВД)×50 мм (длина), 2,7 мкм	35°C	210-400 нм

[Таблица 5-2]

Таблица 5 (продолжение)

Условия проведения анализа	Подвижная фаза	Градиентный режим		Скорость потока (мл/мин)
		Время после инъектирования (мин)	A/B	
E	A) 0,05% ТФК/MeCN B) 0,05% ТФК/H ₂ O	0-1,5 1,5-2,0	5/95 → 100/0 100/0	1
H	A) 0,1% МК/MeCN B) 0,1% МК/H ₂ O	0-1,75 1,75-2,00	5/95 → 100/0 100/0	1
B	A) 0,1% МК/MeCN B) 0,1% МК/H ₂ O	0-1,0 1,0-1,4	5/95 → 100/0 100/0	1
I	A) 0,1% МК/MeCN B) 0,1% МК/H ₂ O	0-1,0 1,0-1,4	40/60 → 100/0 100/0	1
D	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/MeCN 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/MeCN B) 0,05% МК/H ₂ O	0-1,0 1,0-1,4	5/95 → 100/0 100/0	1

5 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.

10 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.

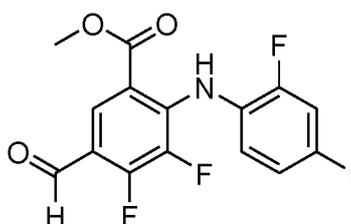
15 При использовании в настоящем изобретении "комнатная температура" означает температуру, равную от примерно 20 до примерно 25°C.

При использовании в приведенных ниже примерах получения выражение "пример получения соединения А-1" означает "пример получения А-1-1" и "пример получения соединения а9" означает "пример получения а9-1.

Соединение а1:

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

[Химическая формула 36]



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

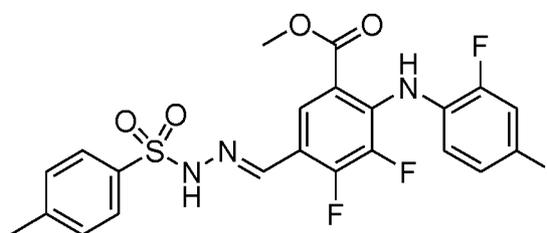
ЖХМС, m/z: 436 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,00 мин (условия проведения анализа: I)

Соединение а2:

20 Метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензоат

[Химическая формула 37]



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.

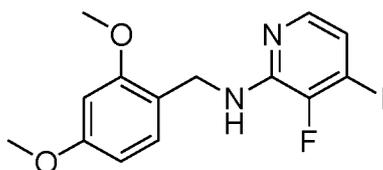
ЖХМС, m/z: 604 [M+H]⁺

5 ВЭЖХ, время удерживания: 1,06 мин (условия проведения анализа: I)

Соединение а3:

N-(2,4-Диметоксибензил)-3-фтор-4-йодпиридин-2-амин

[Химическая формула 38]



10 Триэтиламин (3,63 мл, 26,0 ммоль) и 1-(2,4-диметоксифенил)метанами́н (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.

15 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.

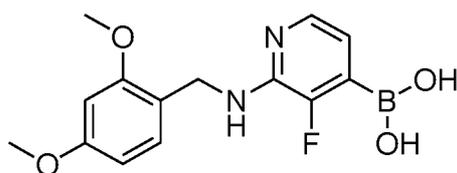
ЖХМС, m/z: 389 [M+H]⁺

20 ВЭЖХ, время удерживания: 0,94 мин (условия проведения анализа: B)

Соединение а4:

[2-[(2,4-Диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновая кислота

[Химическая формула 39]



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

0,696 ммоль), ацетата калия (2,05 г, 20,9 ммоль) и бис(пинаколято)дибора (2,65 г, 10,4 ммоль) в 1,4-диоксане (27 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 5 ч и затем при 110°C в течение 19 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (2,07 г, 97%) в виде масла.

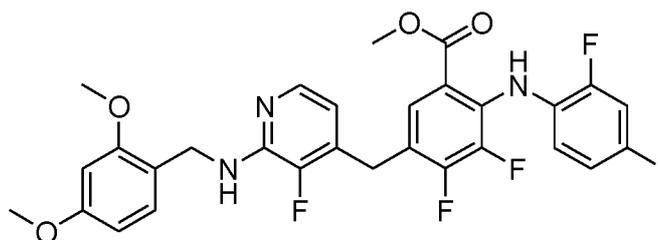
ЖХМС, m/z: 307 [M+H]⁺

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

10 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 40]



15 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 20 100°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 25 на силикагеле (гексан/этилацетат) и получали искомое соединение (524 мг, 36%) в виде вспененного вещества.

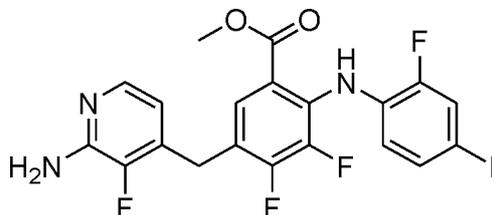
ЖХМС, m/z: 682 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,03 мин (условия проведения анализа: I)

Соединение а6:

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

[Химическая формула 41]



5

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.

10

15

ЖХМС, m/z: 532 [M+H]⁺

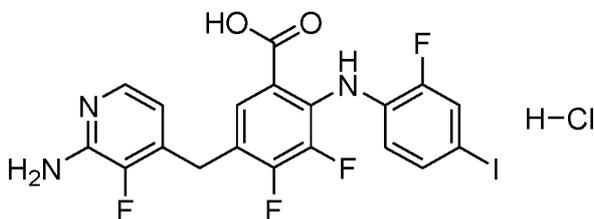
ВЭЖХ, время удерживания: 0,55 мин (условия проведения анализа: I)

Соединение а7:

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

20

[Химическая формула 42]



25

Смешанный раствор метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение а6, 4,00 г, 7,53 ммоль) в ТГФ (64 мл) и воде (32 мл) охлаждали до 0°C, добавляли моногидрат гидроксида лития (948 мг, 22,6 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. После охлаждения до 0°C к реакционной смеси добавляли 5 М

раствор хлористоводородной кислоты (15,1 мл), затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали водой и с помощью ТБМЭ (трет-бутил-метиловый эфир) и получали искомое соединение (4,20 г, количественный выход) в виде фиолетового вещества.

5 ЖХМС, m/z: 518 [M+H]⁺

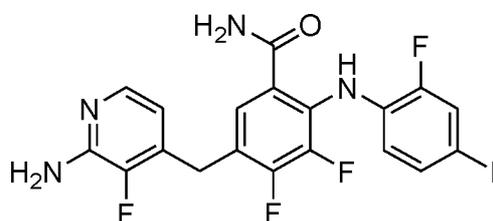
ВЭЖХ, время удерживания: 0,68 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение а8:

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

10

[Химическая формула 43]



15

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 7 М раствор аммиака в MeOH (0,103 мл, 0,722 ммоль) и ДИПЭА (0,189 мл, 1,08 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли смесь воды и насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия состава 1:1 и смесь экстрагировали этилацетатом.

20

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.

25

ЖХМС, m/z: 517 [M+H]⁺

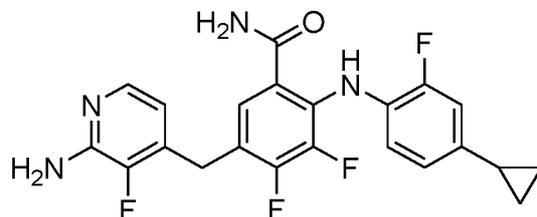
30

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

Соединение а9:

5-((2-Амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-2-((4-циклопропил-2-фторфенил)амино)-3,4-дифторбензамид

[Химическая формула 44]



5

Пример получения а9-1:

Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (11,2 мг, 9,68 мкмоля) и 0,5 М раствор циклопропилцинкбромид (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 раствором 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.

10

15

20

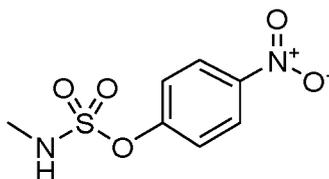
ЖХМС, m/z: 431 [M+H]⁺

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

Соединение r1:

4-Нитрофенилметилсульфамат

[Химическая формула 45]



25

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

метилсульфоамилохлорида (5,82 г, 44,9 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) и с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (5,51 г, 66%) в виде бесцветного твердого вещества.

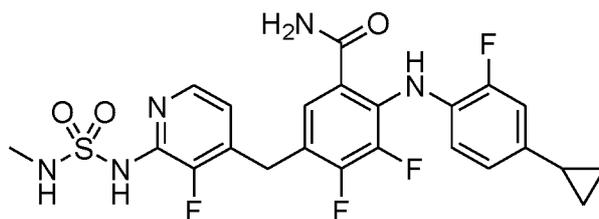
ВЭЖХ, время удерживания: 0,63 мин (условия проведения анализа: В)
1Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,31 (2H, m), 7,46 (2H, m), 4,68 (1H, m), 3,00 (3H, d, J = 5,4 Гц).

Соединение А-1:

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

15

[Химическая формула 46]



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.

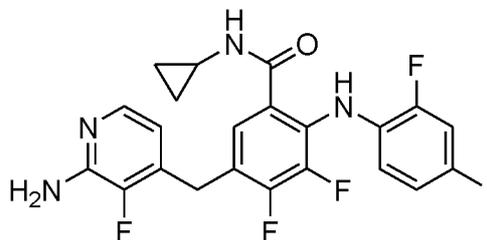
ЖХМС, m/z: 524 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,13 мин (условия проведения анализа: Е)

Соединение a10:

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

[Химическая формула 47]



5

После растворения гидрохлорида 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензойной кислоты (соединение a7, 100 мг, 0,193 ммоль) в безводном ДМФ (1 мл) при комнатной температуре добавляли НООвт (63,1 мг, 0,387 ммоль) и ЭДК·НСl (74,1 мг, 0,387 ммоль).

10 После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч добавляли аминциклопропан (33,1 мг, 0,580 ммоль) и ДИПЭА (0,101 мл, 0,580 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (103 мг, 96%) в виде коричневого твердого вещества.

15

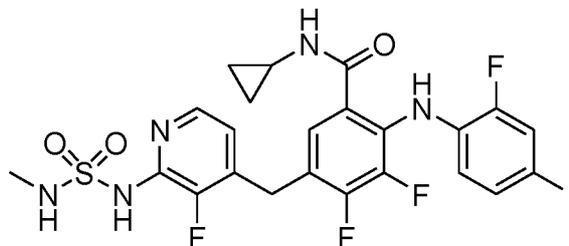
ЖХМС, m/z: 557 [M+H]⁺

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

Соединение А-2:

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

[Химическая формула 48]



25

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

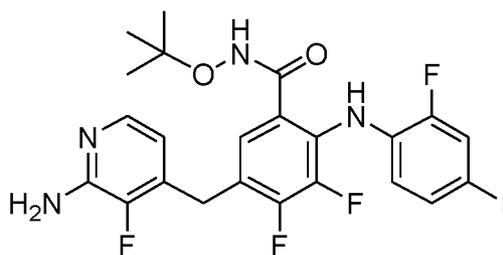
ЖХМС, m/z: 650 [M+H]⁺

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

5 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 49]



10 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 комнатной температуре в течение 3,5 ч. Затем добавляли трет-бутоксиаминогидрохлорид
15 (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
20 вещества.

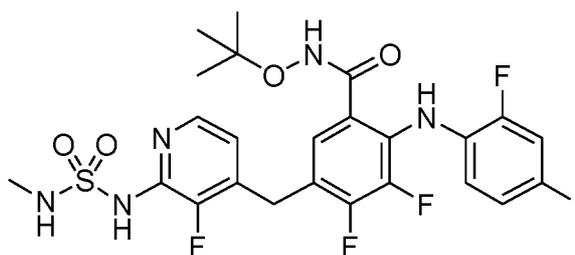
ЖХМС, m/z: 589 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,77 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение А-8:

25 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 50]



Искомое соединение синтезировали из 5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-N-(трет-бутоксикарбонил)-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамида (соединение a12) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1.

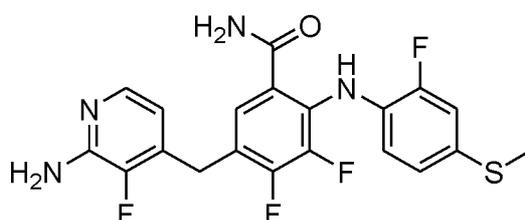
ЖХМС, m/z: 682 [M+H]⁺

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

Соединение a16:

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

[Химическая формула 51]



После растворения 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензамида (соединение a8, 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.

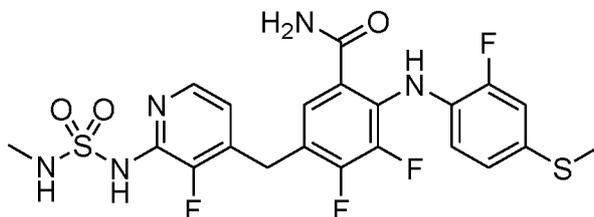
ЖХМС, m/z: 437 [M+H]⁺

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

Соединение А-18:

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

[Химическая формула 52]



5

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.

10 ЖХМС, m/z: 530 [M+H]⁺

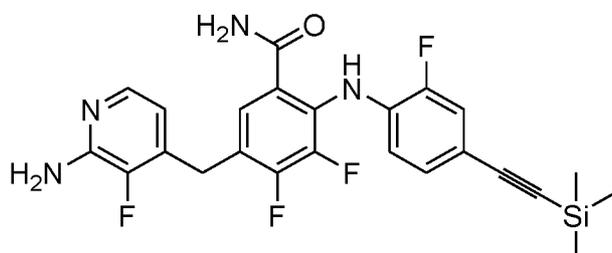
ВЭЖХ, время удерживания: 1,09 мин (условия проведения анализа: E)

Соединение а18:

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

15

[Химическая формула 53]



20

Триэтиламин (31,7 мл, 228 ммоль), триметилсилилацетилен (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

25

получали искомое соединение (2,57 г, 83%) в виде бесцветного твердого вещества.

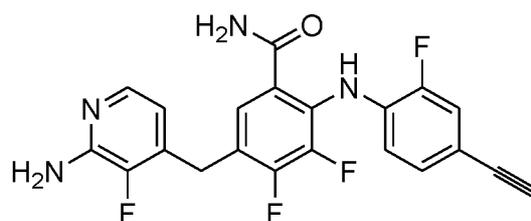
ЖХМС, m/z: 487 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,84 мин (условия проведения анализа: G)

5 Соединение a19:

5-[(2-Амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-этинил-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид

[Химическая формула 54]



10 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 a18, 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

15 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.

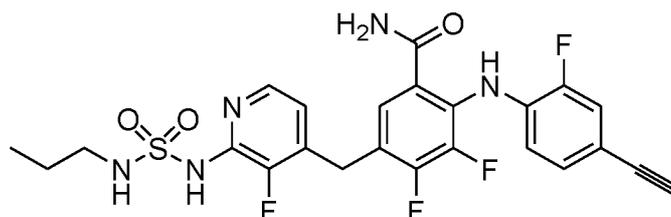
ЖХМС, m/z: 415 [M+H]⁺

20 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-(пропилсульфоамино)пиридин-4-ил]метил]бензамид

[Химическая формула 55]



25

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.

5 ЖХМС, m/z: 536 [M+H]⁺

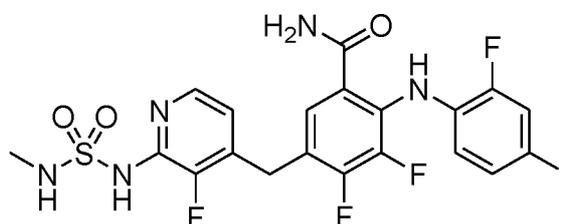
ВЭЖХ, время удерживания: 1,18 мин (условия проведения анализа: Е)

Соединение А-25:

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

10

[Химическая формула 56]



15

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°С 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.

20

ЖХМС, m/z: 610 [M+H]⁺

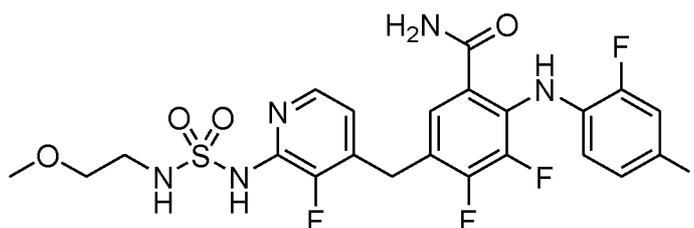
ВЭЖХ, время удерживания: 1,15 мин (условия проведения анализа: Е)

Соединение А-33:

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

25

[Химическая формула 57]



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.

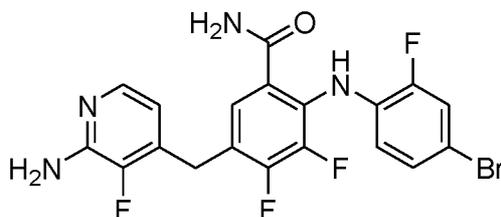
ЖХМС, m/z: 654 [M+H]⁺

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

Соединение а21:

5-[(2-Амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(4-бром-2-фторанилино)-3,4-дифторбензамид

[Химическая формула 58]



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.

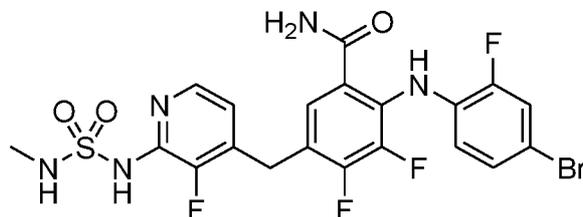
ЖХМС, m/z: 469 [M+H]⁺

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

Соединение А-27:

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

[Химическая формула 59]



5

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.

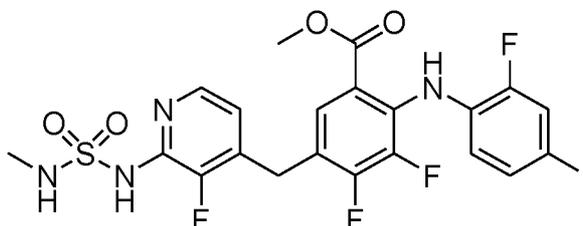
ЖХМС, m/z: 562 [M+H]⁺

10 ВЭЖХ, время удерживания: 1,13 мин (условия проведения анализа: E)

Соединение b1:

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

[Химическая формула 60]



15

Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение аб) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25, за исключением того, что вместо безводного ДМА использовали безводный NMP.

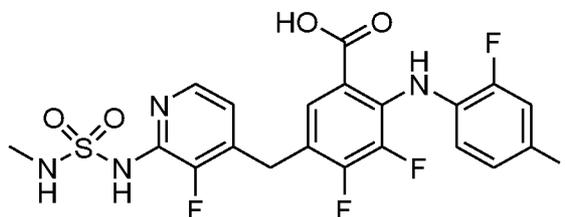
20 ЖХМС, m/z: 436 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,00 мин (условия проведения анализа: I)

Соединение b2:

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)пиридин-4-ил]метил]бензойная кислота

[Химическая формула 61]



5

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]⁺

10

15

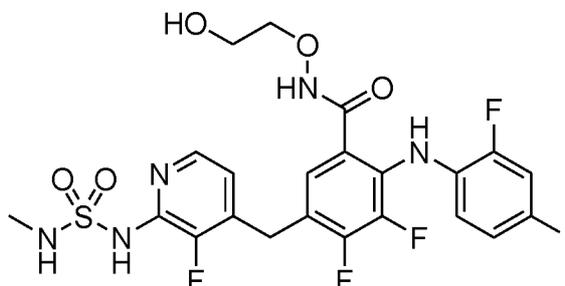
ВЭЖХ, время удерживания: 0,67 мин (условия проведения анализа: I)

Соединение В-1:

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

20

[Химическая формула 62]



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.

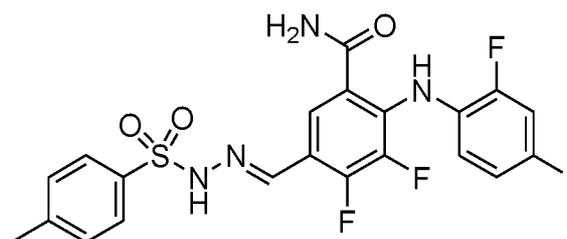
ЖХМС, m/z: 670 [M+H]⁺

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

5 Соединение c1:

3,4-Дифтор-2-((2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензамид

[Химическая формула 63]



10 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

15 температуре в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли 7 М раствор аммиака в МеОН (3,39 мл, 23,8 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью ДМФ (30 мл). К фильтрату добавляли ацетонитрил (90 мл) и 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (90 мл) и

20 полученное твердое вещество промывали жидкой смесью ацетонитрил/вода и получали искомое соединение (6,27 г, 90%) в виде бесцветного твердого вещества.

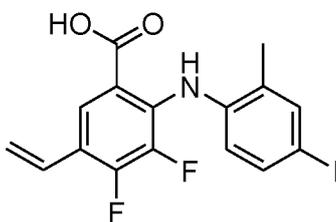
ЖХМС, m/z: 589 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,90 мин (условия проведения анализа: B)

Соединение с5:

5-Этенил-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метиланилино)бензойная кислота

[Химическая формула 64]



5 Раствор 4-йод-2-метиланилина (636 мг, 2,73 ммоль) в безводном ТГФ (1,8 мл) охлаждали до -78°C и затем в течение 1 ч добавляли 1,3 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (5,08 мл, 6,60 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 2,3,4-трифтор-5-винилбензойной кислоты (460 мг, 2,28 ммоль) в безводном ТГФ (3,9 мл) и смесь
10 перемешивали при 0°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду и 2 М раствор хлористоводородной кислоты и смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток
15 суспендировали и промывали с помощью ДХМ и получали искомое соединение (631 мг, 67%) в виде коричневого твердого вещества.

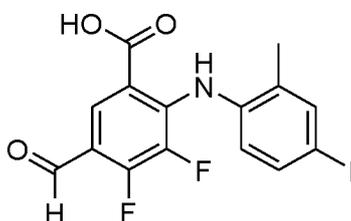
ЖХМС, m/z : 416 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

ВЭЖХ, время удерживания: 0,99 мин (условия проведения анализа: D)

Соединение с6:

20 3,4-Дифтор-5-формил-2-(4-йод-2-метиланилино)бензойная кислота

[Химическая формула 65]



После добавления 1 М водного раствора гидрокарбоната натрия (3,02 мл, 3,02 ммоль), периодата натрия (1,29 г, 6,03 ммоль) и микрокапсулированного
25 оксида осмия(VIII) (38,3 мг, 0,015 ммоль) к раствору 5-этилен-3,4-дифтор-2-(4-йод-2-метиланилино)бензойной кислоты (соединение с5, 626 мг, 1,51 ммоль) в

безводном ТГФ (6,3 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем к реакционной смеси добавляли этилацетат, затем ее промывали 1 М раствором хлористоводородной кислоты и 0,2 М водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали и промывали смесью этилацетат/гексан (1/25, 42 мл) и твердое вещество отфильтровывали. Полученное твердое вещество промывали гексаном и получали искомое соединение (558 мг, 89%) в виде бесцветного твердого вещества.

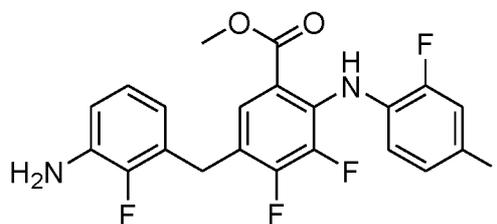
ЖХМС, m/z: 418 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,86 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение d1:

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

[Химическая формула 66]



Искомое соединение синтезировали из метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[(E)-[(4-метилфенил)сульфонилгидразинилиден]метил]бензоата (соединение a2) 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).

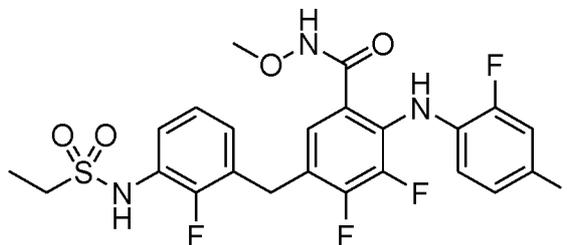
ЖХМС, m/z: 531 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,96 мин (условия проведения анализа: I)

Соединение E-1:

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

[Химическая формула 67]



5

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

10

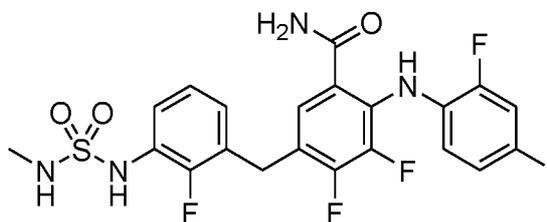
ЖХМС, m/z: 638 [M+H]⁺

15 ВЭЖХ, время удерживания: 1,68 мин (условия проведения анализа: H)

Соединение E-7:

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метилсульфамидино)фенил]метил]бензамид

[Химическая формула 68]



20

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 A-25, соединения b2 и соединения a12. Однако на стадии сульфамидирования в качестве растворителя использовали пиридин. Кроме того, соответствующий

25

амин использовали вместо трет-бутоксиамигидрохлорида, который использовали в примере получения соединения a12.

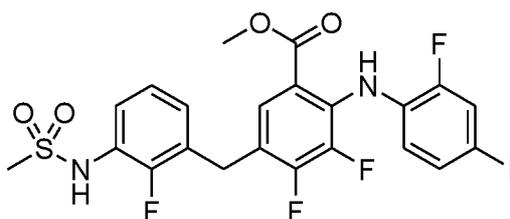
ЖХМС, m/z: 609 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 1,23 мин (условия проведения анализа: E)

5 Соединение e20:

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

[Химическая формула 69]



10 Искомое соединение синтезировали из метил-5-[(3-амино-2-фторфенил)метил]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)бензоата (соединение d1) и соответствующего сульфонилхлорида при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-25. Однако в качестве растворителя использовали пиридин.

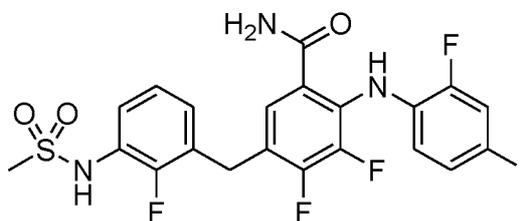
15 ЖХМС, m/z: 609 [M+H]⁺

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

Соединение E-13:

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

20 [Химическая формула 70]



25 Моногидрат гидроксида лития (7,9 мг, 0,19 ммоль) добавляли к смешанному раствору метил-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-[[2-фтор-3-(метансульфонамид)фенил]метил]бензоата (соединение e20, 23,0 мг, 0,038 ммоль) в ТГФ (0,7 мл) и воде (0,3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при

пониженном давлении и затем добавляли 1 М раствор хлористоводородной кислоты (0,76 мл) и смесь дополнительно концентрировали при пониженном давлении. Затем к раствору полученной смеси в безводном ДМФ (0,3 мл) добавляли НООВt (9,3 мг, 0,057 ммоль) и ЭДК·НСl (10,9 мг, 0,057 ммоль),
5 полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем при 0°C добавляли 7 М раствор аммиака в MeOH (22 мкл, 0,15 ммоль), затем перемешивание продолжали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 10% водный раствор трифторуксусной кислоты (1 мл), затем смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1%
10 водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (19,7 мг, 97%) в виде бесцветного твердого вещества.

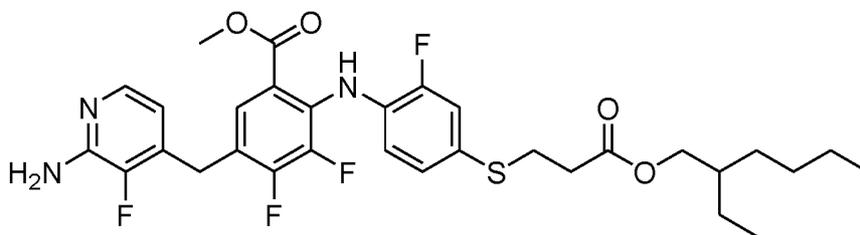
ЖХМС, m/z: 594 [M+H]⁺

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

15 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 71]



20 Суспензию метил-5-((2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензоата (соединение а6, 500 мг, 0,941 ммоль), 2-этилгексил-3-меркаптопропионата (226 мг, 1,04 ммоль), Xantphos (109 мг, 0,188 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (86 мг, 0,094 ммоль) и ДИПЭА (0,492 мл, 2,82 ммоль) в 1,4-диоксане (17 мл) перемешивали при 110°C в течение
25 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,
30 количественный выход) в виде желтого вязкого масла.

ЖХМС, m/z: 622 [M+H]⁺

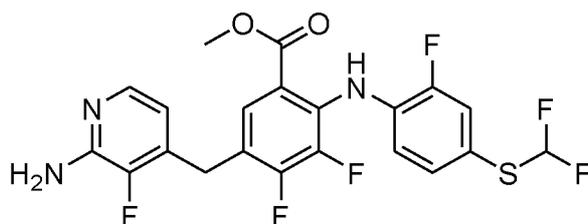
ВЭЖХ, время удерживания: 1,14 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение h2:

Метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-

5 (диформетилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифторбензоат

[Химическая формула 72]



10 Раствор метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-[3-(2-
этилгексаокси)-3-оксипропил]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
15 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.

20 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.

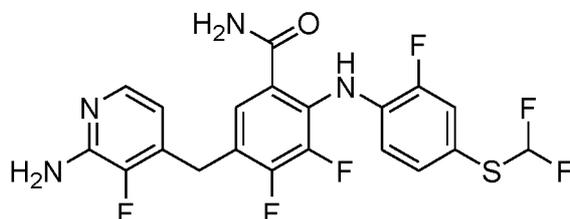
ЖХМС, m/z: 488 [M+H]⁺

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

Соединение h3:

5-[(2-Амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-(дифторметилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифторбензамид

[Химическая формула 73]



5 Смесь метил-5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-(дифторметилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифторбензоата (соединение h2, 60,0 мг, 0,123 ммоль) и 7 М раствора аммиака в MeOH (1,80 мл, 12,6 ммоль) в герметизированной пробирке перемешивали при 85°C в микроволновом реакторе в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,05% водный раствор трифторуксусной кислоты/0,05% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (53,2 г, 91%) в виде желтого масла.

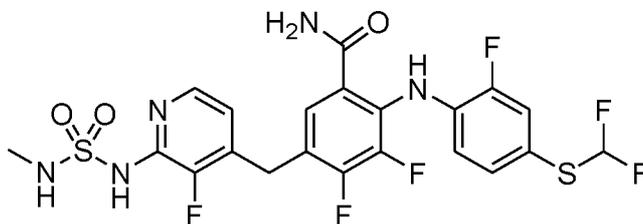
15 ЖХМС, m/z: 473 [M+H]⁺

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

Соединение Н-1:

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

[Химическая формула 74]



20 Искомое соединение синтезировали из 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[4-(дифторметилсульфанил)-2-фторанилино]-3,4-дифторбензамида (соединение h3) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1.

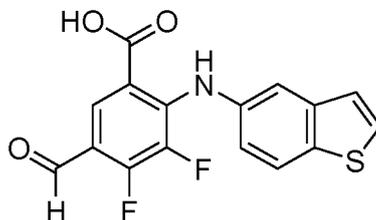
25 ЖХМС, m/z: 566 [M+H]⁺

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

Соединение h4:

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

[Химическая формула 75]



5

Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (2,53 г, 17,9 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) охлаждали до -78°C , в атмосфере азота добавляли 1,6 М раствор н-бутиллития в гексане (11,2 мл, 17,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь при -78°C добавляли к раствору 2,3,4-трифторбензойной кислоты (1,50 г, 8,52 ммоль) в ТГФ (9,0 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин, и затем добавляли безводный ДМФ (0,759 мл, 9,80 ммоль) и перемешивание продолжали при 0°C в течение 2 ч. В отдельной колбе раствор бензо[b]тиофенон-5-амина (1,65 г, 11,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) охлаждали до -78°C и затем добавляли 1,3 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (15,1 мл, 19,6 ммоль) и полученную выше смесь и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После добавления к реакционной смеси 2 М раствора хлористоводородной кислоты и перемешивания в течение 24 ч добавляли воду и 2 М раствор хлористоводородной кислоты и смесь экстрагировали этилацетатом.

20 Органический слой промывали насыщенным рассолом, 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

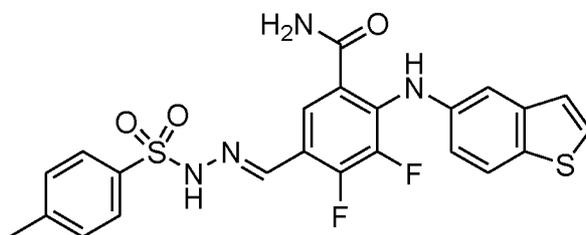
25 получали искомое соединение (609 мг, 21%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС, m/z: 334 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,80 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение h5:

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

[Химическая формула 76]



5

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-формилбензойной кислоты (соединение h4, 608 мг, 1,82 ммоль) в безводном ДМФ (9,1 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем при 0°C добавляли 7 М раствор аммиака в МеОН (0,912 мл, 6,38 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 мин, затем при 0°C добавляли 4-метилбензолсульфонилгидразид (340 мг, 1,82 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, затем к фильтрату добавляли ацетонитрил (14 мл) и 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (100 мл). Твердое вещество отфильтровывали и затем промывали водой и получали искомое соединение (412 мг, 45%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

10

15

ЖХМС, m/z: 501 [M+H]⁺

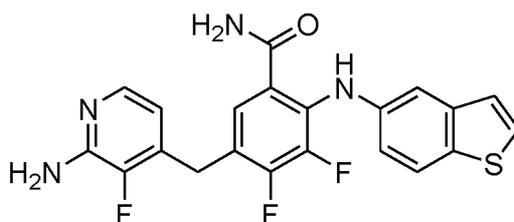
ВЭЖХ, время удерживания: 0,83 мин (условия проведения анализа: В)

20

Соединение h7:

5-[(2-Амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифторбензамид

[Химическая формула 77]



25

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 ab.

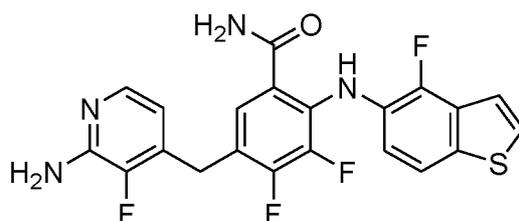
ЖХМС, m/z: 429 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,57 мин (условия проведения анализа: В)

5 Соединение h8:

5-[(2-Амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-3,4-дифтор-2-[(4-фтор-1-бензотиофен-5-ил)амино]бензамид

[Химическая формула 78]



10 Раствор 5-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-(1-бензотиофен-5-иламино)-3,4-дифторбензамида (соединение h7, 22 мг, 0,051 ммоль) в безводном ацетонитриле (0,3 мл) охлаждали до 0°C и затем добавляли N-фтор-N'-(хлорметил)триэтилендиаминбис(тетрафторборат) (9,5 мг, 0,027 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Затем добавляли N-фтор-N'

15 (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
20 искомое соединение (8,0 мг, 35%) в виде коричневого твердого вещества.

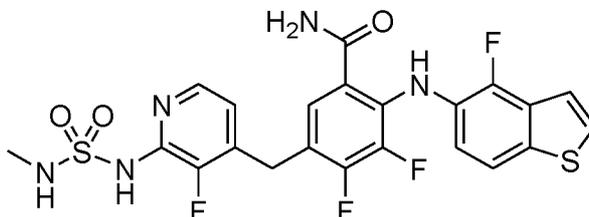
ЖХМС, m/z: 447 [M+H]⁺

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

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 79]



5

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

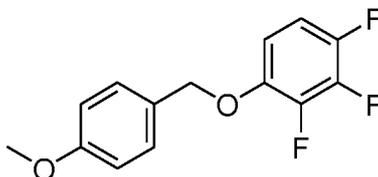
10 ЖХМС, m/z: 540 [M+H]⁺

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

Соединение h9:

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

[Химическая формула 80]



15

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.

20 ЖХМС, m/z: 267 [M-H]⁻

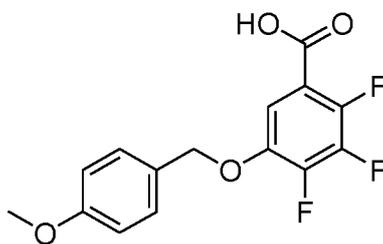
ВЭЖХ, время удерживания: 0,92 мин (условия проведения анализа: B)

25

Соединение h10:

2,3,4-Трифтор-5-[(4-метоксифенил)метокси]бензойная кислота

[Химическая формула 81]



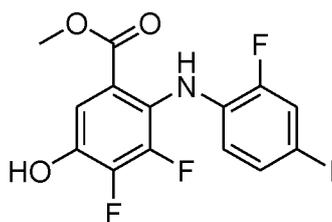
5 Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (4,15 мл, 24,6 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) охлаждали до -78°C и затем в атмосфере азота добавляли 1,6 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в гексане (15,4 мл, 24,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь при -78°C добавляли к
10 раствору 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
15 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.
20 ЖХМС, m/z : 311 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

ВЭЖХ, время удерживания: 0,80 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение h13:

3,4-Дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метилгидроксibenзоат

[Химическая формула 82]



Искомое соединение синтезировали из 2,3,4-трифтор-5-[(4-метоксифенил)метокси]бензойной кислоты (соединение h10) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с5, соединения a1 и соединения аб. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения с5, и безводный ТГФ использовали вместо толуола, который использовали в примере получения соединения a1.

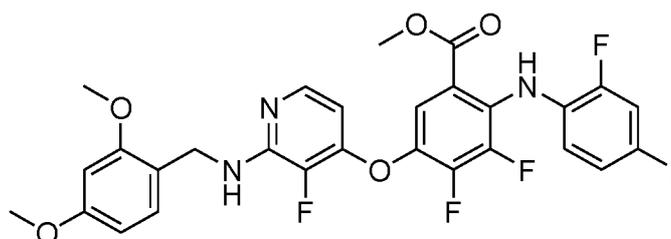
ЖХМС, m/z: 424 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,91 мин (условия проведения анализа: В)

10 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 83]



15 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), тетраakis(ацетонитрил)медь(I)гексафторфосфата (495 мг, 1,33 ммоль) и пиридина (0,287 мл, 3,55 ммоль) к раствору 3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-5-метилгидроксibenzoата (соединение h13, 375 мг, 0,886 ммоль) в 20 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 25 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.

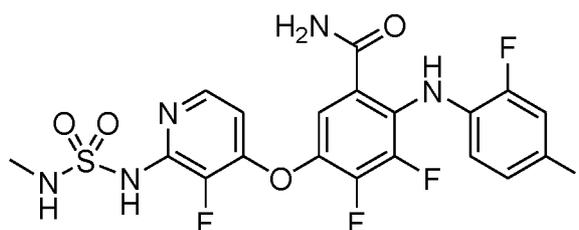
ЖХМС, m/z: 684 [M+H]⁺

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

5 Соединение Н-4:

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

[Химическая формула 84]



10 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 аб, соединения Е-13 и соединения А-1.

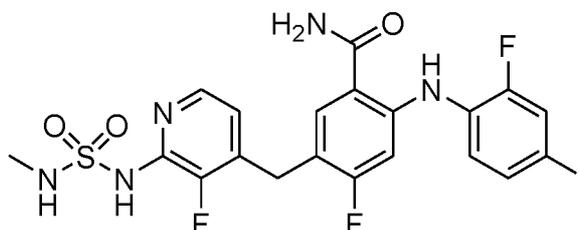
ЖХМС, m/z: 612 [M+H]⁺

15 ВЭЖХ, время удерживания: 1,55 мин (условия проведения анализа: Н)

Соединение I-1:

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

[Химическая формула 85]



20

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 аб и соединения А-1. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения с5.

25

ЖХМС, m/z: 592 [M+H]⁺

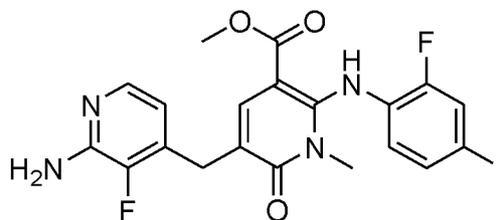
ВЭЖХ, время удерживания: 1,17 мин (условия проведения анализа: E)

Соединение j1:

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

5

[Химическая формула 86]



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.

10 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).

15 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%).

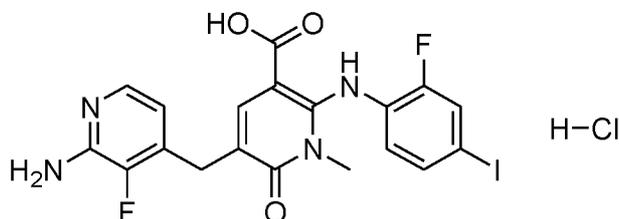
20 ЖХМС, m/z: 527 [M+H]⁺

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

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 87]



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.

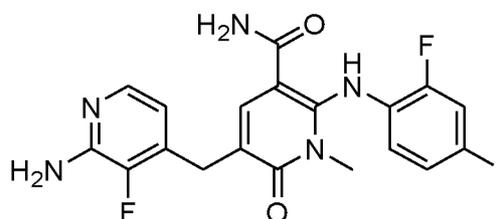
10 ЖХМС, m/z: 513 [M+H]⁺

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

Соединение j3:

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

[Химическая формула 88]



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.

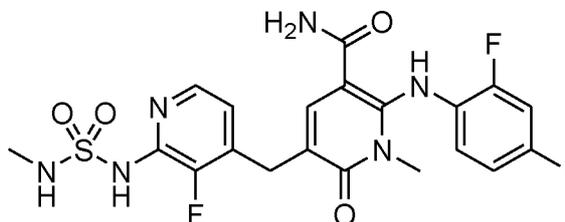
20 ЖХМС, m/z: 512 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,84 мин (условия проведения анализа: D)

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 89]



5

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.

10 ЖХМС, m/z: 605 [M+H]⁺

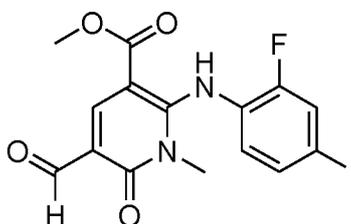
ВЭЖХ, время удерживания: 0,95 мин (условия проведения анализа: E)

Соединение k1:

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

15

[Химическая формула 90]



20 После добавления (хлорметилен)диметилиминийхлорида (168 мг, 1,31 ммоль) к раствору метил-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (132 мг, 0,328 ммоль) в ацетонитриле (2,7 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли воду, перемешивание продолжали в течение 30 мин и затем твердое вещество отфильтровывали и получали искомое соединение (108 мг, 76%).

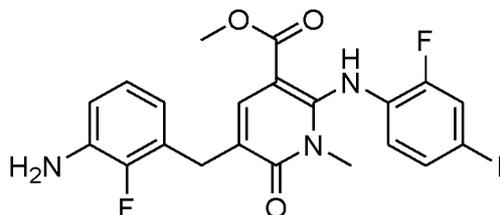
ЖХМС, m/z: 431 [M+H]⁺

25 ВЭЖХ, время удерживания: 0,80 мин (условия проведения анализа: B)

Соединение k4:

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

[Химическая формула 91]



5

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.

10

15

ЖХМС, m/z: 526 [M+H]⁺

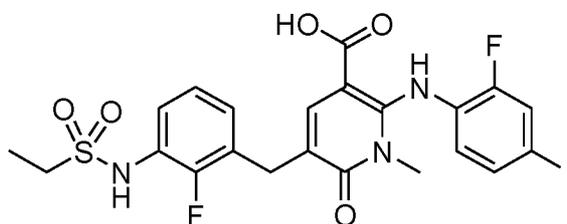
ВЭЖХ, время удерживания: 0,90 мин (условия проведения анализа: В)

Соединение k11:

5-[[3-(Этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновая кислота

20

[Химическая формула 92]



25

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 A-25 и

соединения b2. Однако на стадии сульфонамидирования в качестве растворителя использовали пиридин.

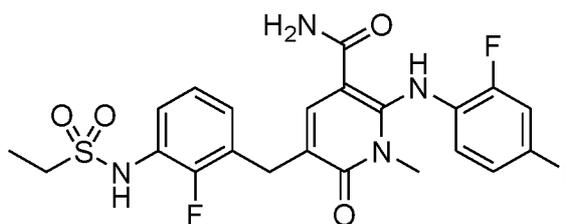
ЖХМС, m/z: 604 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,77 мин (условия проведения анализа: В)

5 Соединение К-10:

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

[Химическая формула 93]



10 После добавления HOObt (8,92 мг, 0,055 ммоль) и ЭДК·НСl (10,5 мг, 0,055 ммоль) к раствору 5-[[3-(этилсульфониламино)-2-фторфенил]метил]-2-(2-фтор-4-йоданилино)-1-метил-6-оксопиридин-3-карбоновой кислоты (соединение k11, 22,0 мг, 0,036 ммоль) в безводном ДМФ (0,264 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем при 0°С добавляли 7 М раствор аммиака в MeOH (20,8 мкл, 0,146 ммоль), затем перемешивание продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (15,8 мг, 72%) в виде бесцветного твердого вещества.

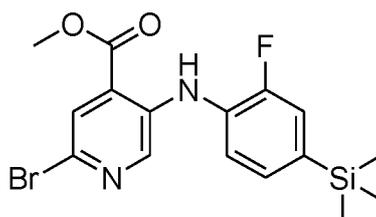
20 ЖХМС, m/z: 603 [M+H]⁺

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

Соединение 12:

Метил-2-бром-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилат

[Химическая формула 94]



25

Искомое соединение синтезировали из 2-бром-5-фторпиридин-4-карбоновой кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах

получения соединения с5 и соединения а1. Однако 2-фтор-4-триметилсилиланилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения с5.

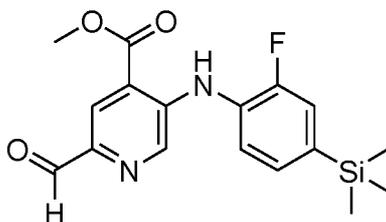
ЖХМС, m/z: 397 [M+H]⁺

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

Соединение 13a:

Метил-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-2-формилпиридин-4-карбоксилат

[Химическая формула 95]

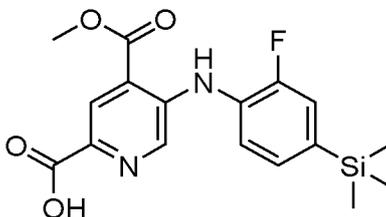


10

Соединение 13b:

5-(2-Фтор-4-триметилсилиланилино)-4-метоксикарбонилпиридин-2-карбоновая кислота

[Химическая формула 96]



15

После добавления раствора триэтилсилана (2,01 мл, 12,6 ммоль) в безводном ДМФ (63 мл) к суспензии метил-2-бром-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилата (соединение 12, 2,5 г, 6,29 ммоль), 1,1,3-триоксо-1,2-бензотиазол-2-карбальдегида (2,66 г, 612,6 ммоль), Хантphos (728 мг, 1,26 ммоль), ацетата палладия (141 мг, 0,629 ммоль) и карбоната натрия (1,67 г, 15,7 ммоль) в безводном ДМФ (63 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем при 75°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали

20

25

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

Соединение 13a

ЖХМС, m/z: 347 [M+H]⁺

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

Соединен 13b

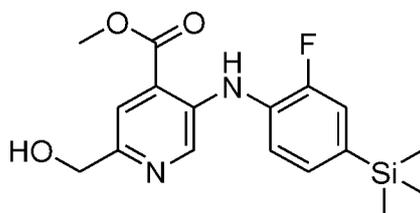
ЖХМС, m/z: 363 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,92 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение 14:

10 Метил-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-2-(гидроксиметил)пиридин-4-карбоксилат

[Химическая формула 97]



15 После добавления 1 М раствора комплекса боран-тетрагидрофуран в ТГФ (4,33 мл, 4,33 ммоль) к раствору метил-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-2-формилпиридин-4-карбоксилата (соединение 13a, 500 мг, 1,44 ммоль) в безводном ТГФ (14 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (0,496 мл, 8,66 ммоль), затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный

20 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.

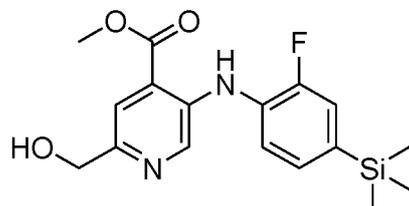
ЖХМС, m/z: 349 [M+H]⁺

25 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 98]



5

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

10 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-
15 желтого твердого вещества.

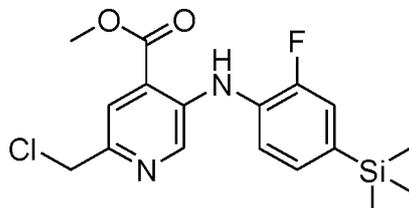
ЖХМС, m/z: 349 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,91 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение 15:

20 Метил-2-(хлорметил)-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилат

[Химическая формула 99]



25

После добавления тионилхлорида (0,168 мл, 2,30 ммоль) к раствору метил-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)-2-(гидроксиметил)пиридин-4-карбоксилата (соединение 14, 400 мг, 1,15 ммоль) в ДХМ (12 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин. Реакционную смесь концентрировали

при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде неочищенного продукта (400 мг).

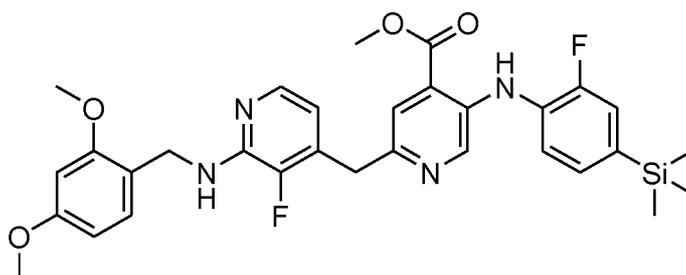
ЖХМС, m/z: 367 [M+H]⁺

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

5 Соединение 16:

Метил-2-[[2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]метил]-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилат

[Химическая формула 100]



10 Суспензию метил-2-(хлорметил)-5-(2-фтор-4-
триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилата (соединение 15, 584 мг, 1,59
ммоля), [2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]бороновой
кислоты (соединение а4, 731 мг, 2,39 ммоля), тетракистрифенилфосфинпалладия
(184 мг, 0,159 ммоля) и карбоната калия (660 мг, 4,78 ммоля) в 1,4-диоксане (17
15 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли
воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали
насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и после
отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном
давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии
20 (гексан/этилацетат) и получали искомое соединение (583 мг, 62%) в виде
желтого твердого вещества.

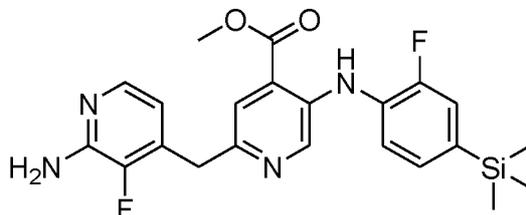
ЖХМС, m/z: 593 [M+H]⁺

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 101]



5

Искомое соединение синтезировали из метил-2-[[2-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-3-фторпиридин-4-ил]метил]-5-(2-фтор-4-триметилсилиланилино)пиридин-4-карбоксилата (соединение 16) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения аб.

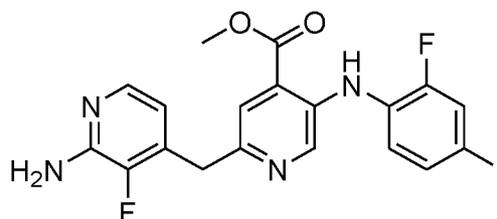
10 ЖХМС, m/z: 443 [M+H]⁺

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 102]



15

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.

20

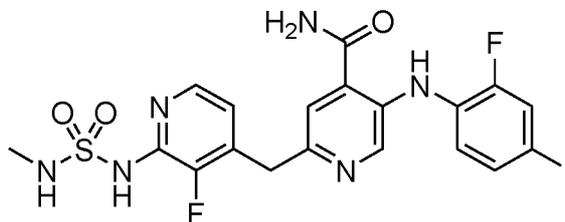
25 ЖХМС, m/z: 497 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,69 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение L-1:

5-(2-Фтор-4-йоданилино)-2-[[3-фтор-2-(метилсульфамоилаго)пиридин-4-ил]метил]пиридин-4-карбоксамид

[Химическая формула 103]



5

Искомое соединение синтезировали из метил-2-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-4-карбоксилата (соединение 18) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения а7, соединения К-10 и соединения А-1.

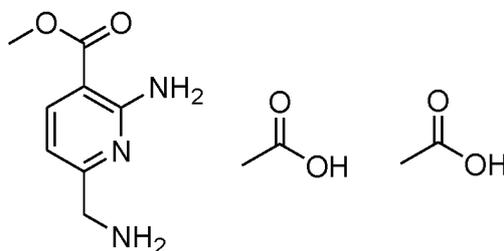
10 ЖХМС, m/z: 575 [M+H]⁺

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

Соединение m1:

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

[Химическая формула 104]



15

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

20 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).

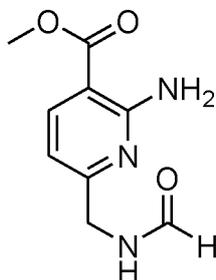
ЖХМС, m/z: 182 [M+H]⁺

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

Соединение m2:

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

[Химическая формула 105]



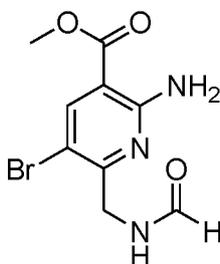
5 Уксусный ангидрид (115 мл, 1,22 моля) в течение 30 мин добавляли к
раствору метил-2-амино-6-(аминометил)пиридин-3-карбоксилатдиацетата
(соединение m1, 14,7 г, 48,8 ммоль) в муравьиной кислоте (230 мл) и смесь
перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали
при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли насыщенный
10 водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом.
Органический слой промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным
сульфатом магния и после отфильтровывания осушающего реагента
концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с
помощью колоночной хроматографии на аминосиликагеле (гексан/ДХМ) и
15 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-(формаимидметил)пиридин-3-карбоксилат

20 [Химическая формула 106]



После проводимого несколькими порциями добавления N-
бромсукцинимид (7,87 г, 44,2 ммоль) к раствору метил-2-амино-6-
(формаимидметил)пиридин-3-карбоксилата (соединение m2, 9,25 г, 44,2 ммоль) в
25 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.

5 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 107]



10

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.

15

Осушающий реагент отфильтровывали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (10,5 г, 93%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

20

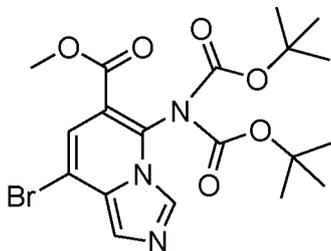
ЖХМС, m/z: 270 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,65 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m5:

Метил-5-[бис[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]-8-бромимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат

[Химическая формула 108]



5

После добавления 4-диметиламинопиридина (143 мг, 1,17 ммоль) к раствору метил-5-амино-8-бромимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (соединение m4, 1,58 г, 5,85 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (3,19 г, 14,6 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (2,5 г, 91%) в виде желтого твердого вещества.

10

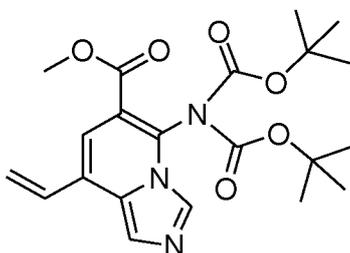
ЖХМС, m/z: 470 [M+H]⁺

15 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 109]



20

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

25

при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали насыщенным раствором 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

5 соединение (1,68 г, 76%) в виде желтого твердого вещества.

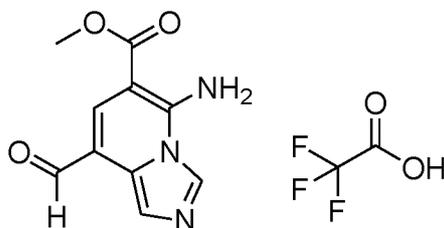
ЖХМС, m/z: 418 [M+H]⁺

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

Соединение m8:

10 Метил-5-амино-8-формилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксилаттрифторацетат

[Химическая формула 110]



15 Искомое соединение синтезировали из метил-5-[бис[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]амино]-8-этилимидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксилата (соединение m6) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения c6 и соединение a6.

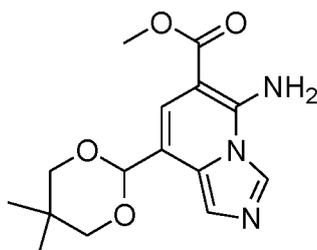
ЖХМС, m/z: 220 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,48 мин (условия проведения анализа: G)

20 Соединение m9:

Метил-5-амино-8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-карбоксилат

[Химическая формула 111]



25 Суспензию метил-5-амино-8-формилимидазо[1,5-a]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.

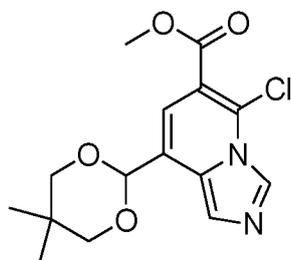
ЖХМС, m/z: 306 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,66 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m10:

10 Метил-5-хлор-8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат

[Химическая формула 112]



15 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

20 и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой и получали искомое соединение (237 мг, 66%) в виде красного твердого вещества.

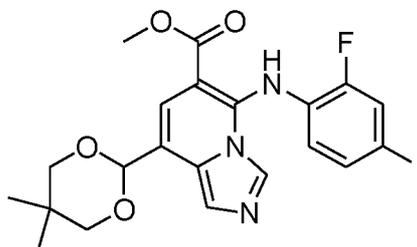
ЖХМС, m/z: 325 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,77 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m11:

Метил-8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат

[Химическая формула 113]



5

Суспензию метил-5-хлор-8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (соединение m10, 237 мг, 0,730 ммоль), карбоната цезия (713 мг, 2,19 ммоль) и 2-фтор-4-йоданилина (346 мг, 1,46 ммоль) в ДМА (4 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором, сушили над безводным сульфатом магния и после отфильтровывания осушающего реагента концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой и получали искомое соединение (210 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества.

15

ЖХМС, m/z: 526 [M+H]⁺

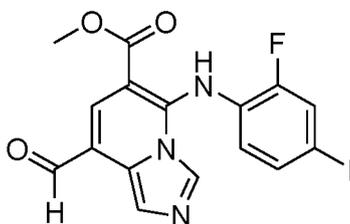
ВЭЖХ, время удерживания: 1,02 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m12:

Метил-5-(2-фтор-4-йоданилино)-8-формилимидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат

20

[Химическая формула 114]



25

Смешанную суспензию метил-8-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (соединение m11, 210 мг, 0,400 ммоль) в воде (2 мл) и ТФК (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при

пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты/0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле) и получали искомое соединение (168 мг, 96%) в виде желтого твердого вещества.

5 ЖХМС, m/z: 440 [M+H]⁺

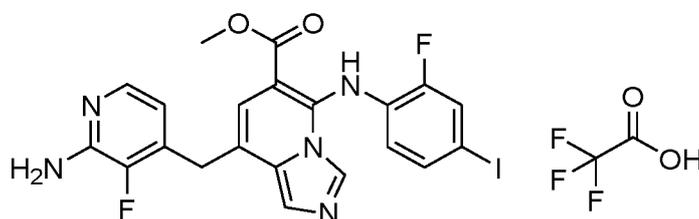
ВЭЖХ, время удерживания: 0,84 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение m15:

Метил-8-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксилаттрифторацетат

10

[Химическая формула 115]



15

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

ЖХМС, m/z: 536 [M+H]⁺

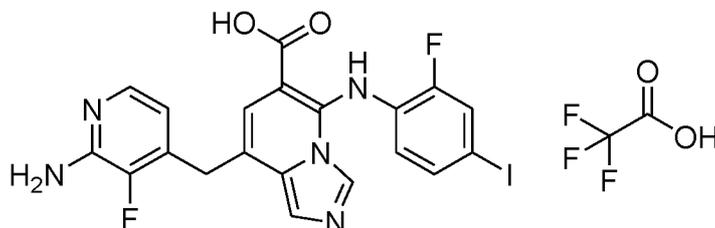
ВЭЖХ, время удерживания: 0,54 мин (условия проведения анализа: F)

Соединение m16:

20

Трифторацетат 8-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-(2-фтор-4-йоданилино)имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоновой кислоты

[Химическая формула 116]



25

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.

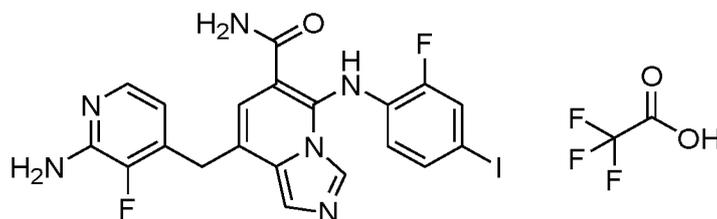
ЖХМС, m/z: 522 [M+H]⁺

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 117]



15 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

20 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.

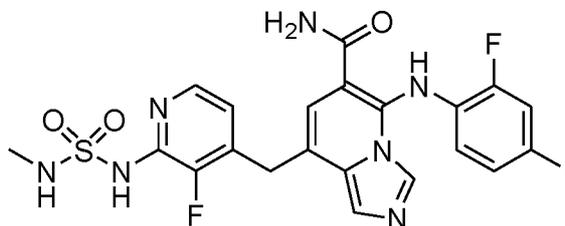
ЖХМС, m/z: 521 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,41 мин (условия проведения анализа: F)

Соединение М-1:

5-(2-Фтор-4-йоданилино)-8-[[3-фтор-2-(метилсульфамоилаго)пиридин-4-ил]метил]имидазо[1,5-а]пиридин-6-карбоксамид

[Химическая формула 118]



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.

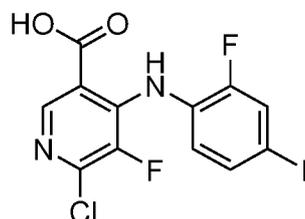
ЖХМС, m/z: 614 [M+H]⁺

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

Соединение n1:

6-Хлор-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-3-карбоновая кислота

[Химическая формула 119]



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

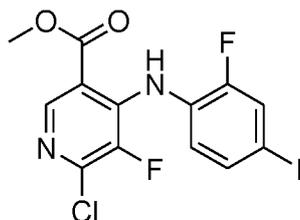
ЖХМС, m/z: 411 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,85 мин (условия проведения анализа: G)

5 Соединение n2:

Метил-6-хлор-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-3-карбоксилат

[Химическая формула 120]



10 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.

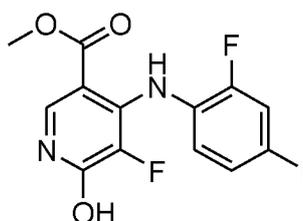
ЖХМС, m/z: 425 [M+H]⁺

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

Соединение n3:

15 Метил-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидроксипиридин-3-карбоксилат

[Химическая формула 121]



20 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.

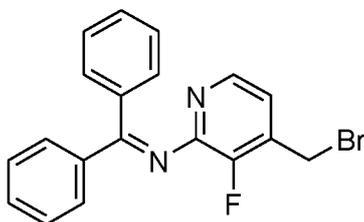
25 ЖХМС, m/z: 407 [M+H]⁺

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

Соединение n4:

N-[4-(Бромметил)-3-фторпиридин-2-ил]-1,1-дифенилметанимин

[Химическая формула 122]



5 ДИПЭА (3,93 мл, 22,5 ммоль) и ангидрид метансульфоновой кислоты (2,07 г, 11,3 ммоль) добавляли к раствору [2-(бензгидрилиденамино)-3-фторпиридин-4-ил]метанол (2,30 г, 7,51 ммоль) в безводном ДХМ (37,5 мл) и смесь при комнатной температуре перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли раствор бромида лития (3,26 г, 37,5 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл) и смесь
10 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
15 получали искомое соединение (990 мг, 34%) в виде желтого полужидкого вещества.

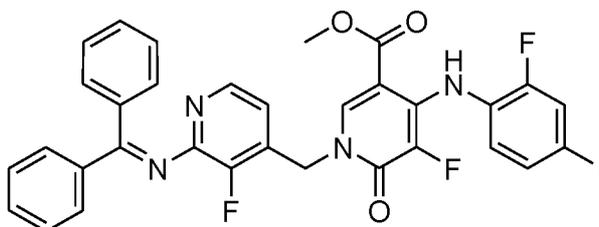
ЖХМС, m/z: 369 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,94 мин (условия проведения анализа: G)

Соединение n5:

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

[Химическая формула 123]



25 Гидрид лития (1,85 мг, 0,222 ммоль) добавляли к раствору метил-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-гидроксипиридин-3-карбоксилата (соединение n3, 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 n4, 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 n4 (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.

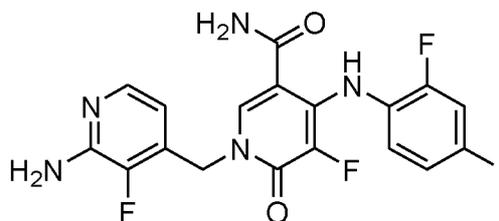
ЖХМС, m/z: 695 [M+H]⁺

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

Соединение n8:

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

[Химическая формула 124]



20 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 n5) при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения аб, соединения а7 и соединения К-10. Однако на

25 начальной стадии реакции, которую проводили при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения аб, добавляли 4 М раствор хлористоводородной кислоты.

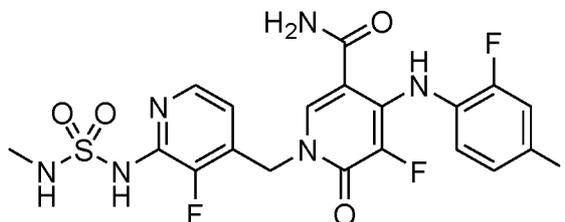
ЖХМС, m/z: 516 [M+H]⁺

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

Соединение N-1:

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

[Химическая формула 125]



5 Искомое соединение синтезировали из 1-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение n8) при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1.

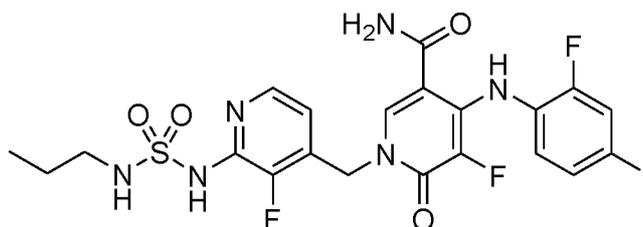
10 ЖХМС, m/z: 609 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,94 мин (условия проведения анализа: Е)

Соединение N-2:

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

15 [Химическая формула 126]



20 Искомое соединение синтезировали из 1-[(2-амино-3-фторпиридин-4-ил)метил]-5-фтор-4-(2-фтор-4-йоданилино)-6-оксопиридин-3-карбоксамид (соединение n8) и соответствующего 4-нитрофенилсульфамата при таких же условиях, как описанные в примере получения соединения А-1.

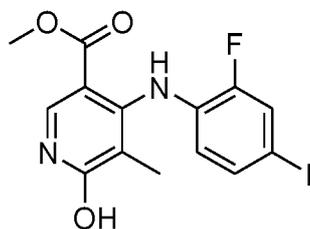
ЖХМС, m/z: 637 [M+H]⁺

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

Соединение р3:

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

[Химическая формула 127]



5 Искомое соединение синтезировали из 4,6-дихлор-5-метилпиридин-3-карбоновой кислоты при таких же условиях, как описанные в примерах получения соединения с5, соединения а1 и соединения п3. Однако 2-фтор-4-йоданилин использовали вместо 4-йод-2-метиланилина, который использовали в примере получения соединения с5.

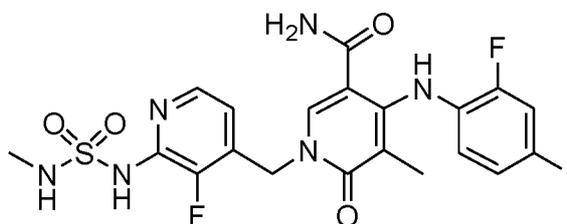
10 ЖХМС, m/z: 403 [M+H]⁺

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

15 [Химическая формула 128]



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 b2, соединения m17, соединения аб и соединения А-1. Однако 2 М водный раствор гидроксида натрия использовали вместо моногидрата гидроксида лития, который использовали в примере получения соединения b2, и 4 М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане использовали вместо трифторуксусной кислоты, которую использовали в примере получения соединения аб.

25

ЖХМС, m/z: 605 [M+H]⁺

ВЭЖХ, время удерживания: 0,66 мин (условия проведения анализа: В)

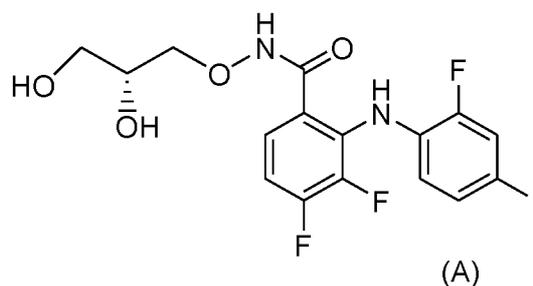
[Примеры исследований]

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 (A), 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 (B), 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 (C) 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 (E), приведенной ниже, которое является соединением 1, описанным в публикации *ACS Medchem. Lett.* 2014, vol. 5, no. 4, p. 309-314.

ref-1:

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

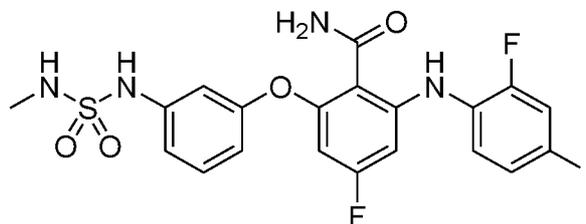
[Химическая формула 129]



ref-2:

4-Фтор-2-(2-фтор-4-йоданилино)-6-[3-(метилсульфамоиламино)фенокси]бензамид

[Химическая формула 130]



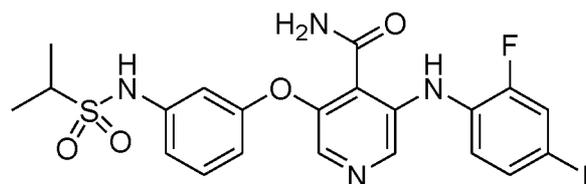
(B)

5

ref-3:

3-(2-Фтор-4-йоданилино)-5-[3-(пропан-2-илсульфониламино)фенокси]пиридин-4-карбоксамид

[Химическая формула 131]



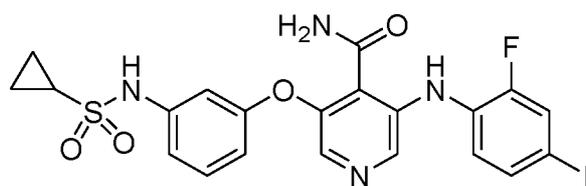
(C)

10

ref-4:

3-[3-(Циклопропилсульфониламино)фенокси]-5-(2-фтор-4-йоданилино)пиридин-4-карбоксамид

[Химическая формула 132]



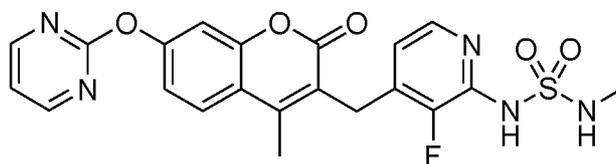
(D)

15

ref-5:

3-[[3-Фтор-2-(метилсульфамоиамин)пиридин-4-ил]метил]-4-метил-7-пиримидин-2-илоксихромен-2-он (CH5126766)

[Химическая формула 133]



(E)

5

(Пример исследования 1)

Влияние на взаимодействие между RAF1 и MEK1

Влияние соединений, представленных на фиг. 4-7, на взаимодействие между RAF1 и MEK1, исследовали так, как это описано ниже, с использованием Biacore 8K (GE Healthcare).

10

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 (дителиотреитол, 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.

15

20

25

30

Полученные сенсограммы (зависимости, иллюстрирующие изменение количества MEK1, связанной с иммобилизованной RAF1, с течением времени) повторно обрабатывали с использованием программного обеспечения Biacore для проверки достоверности анализа, и нормировку сенсограмм на количество

иммобилизованной RAF1 проводили с использованием программного обеспечения TIBCO Spotfire. Нормированные сенсограммы приведены на фиг. 4-11. На каждой сенсограмме по порядку перечислены ИД (идентификационный номер) эксперимента, № канала в Biacore и № соединения (причем "без соединения" означает, что исследуемое соединение не содержится). На каждой сенсограмме по горизонтальной оси (ось X) указано время (с) после начала добавления раствора образца и по вертикальной оси (ось Y) указано нормированное количество связанной MEK1.

(Пример исследования 2)

10 Влияние на фосфорилирование MEK и ERK

Влияние соединений, приведенных на фиг. 8 (ref-5 и соединение A-1), на внутриклеточное фосфорилирование MEK и ERK исследовали путем анализа с помощью вестерн-блоттинга так, как это описано ниже.

15 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 ref-5 или 0,05 мкМ соединения A-1) или ДМСО и клетки выращивали в течение 30 мин или 2 ч, и клетки собирали с использованием скрепка для клеток и солибилизовали. 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. 8 представлены полученные с помощью электрофореза изображения, иллюстрирующие результаты, полученные путем анализа с

20

25

30

помощью вестерн-блоттинга. На фиг. 8 "p-MEK" и "p-ERK" обозначают фосфорилированную MEK и фосфорилированную ERK соответственно.

(Пример исследования 3)

Ингибирующая активность по отношению к MEK1

5 Ингибирующую активность соединений, приведенных в представленной ниже таблице 6, 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 10 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 IMAP (зарегистрированная торговая марка) (Molecular Devices Corp.) и реакцию 15 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, 20 не содержащего исследуемое соединение образца. Результаты представлены в таблице 6.

(Пример исследования 4)

Ингибирующая активность по отношению к BRAF

25 Ингибирующую активность соединений, приведенных в представленной ниже таблице 6, 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 30 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 представлены в таблице 6.

(Пример исследования 5)

Ингибирующая активность по отношению к пролиферации клеток

Ингибирующую активность соединений, приведенных в представленной ниже таблице 6, 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 ATCC) при указанных ниже концентрациях, готовили с использованием указанных ниже сред с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Sigma). Суспензию клеток добавляли в лунки планшета, в который добавляли исследуемое соединение, в количестве, равном 95 мкл/лунка, и клетки выращивали в инкубаторе при 37°C, в атмосфере, содержащей 5% газообразного диоксида углерода. Через 4 дня в каждую лунку добавляли 80 мкл CellTiter-Glo (зарегистрированная торговая марка) (Promega Corp.) и с использованием устройства для считывания флуоресценции в планшетах определяли интенсивность биолюминесценции. 50% Ингибирующую концентрацию (IC₅₀) рассчитывали из выраженной в процентах степени ингибирования в пересчете на значение, полученное для контрольного, не содержащего исследуемое соединение образца. Результаты представлены в таблице 6.

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 б)

Стабильность в микросомах печени человека

Метаболическую стабильность соединений, приведенных в представленной ниже таблице б, в микросомах печени человека исследовали так, как это описано
5 ниже, с использованием Biomek3000 (Beckman Coulter).

В каждую лунку 96-луночного планшета помещали 400 мкл смеси 1 мг/мл микросом печени человека (XENOTECH)/0,1 М калий-фосфатный буфер (рН=7,4). Затем добавляли 200 мкМ раствор исследуемого соединения в ДМСО (4 мкл) и проводили инкубирование до обеспечения температуры, равной 37°C.
10 К этой реакционной смеси (200 мкл) добавляли раствор (200 мкл), содержащий смесь 2 мМ НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) (ORIENTAL YEAST)/0,1 М калий-фосфатный буфер (рН=7,4), который инкубировали при 37°C. Через 0 мин, 5 мин, 15 мин или 30 мин после добавления реакционную смесь (50 мкл) добавляли к ацетонитрилу (100 мкл) для остановки
15 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,
20 соответствующего исследуемому соединению к площади пика, соответствующего внутреннему стандарту. 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
25 использованием приведенной ниже формулы. Результаты представлены в таблице б.

$$CL_{int} \text{ (мкл/мин/мг)} = k_e \text{ (мин}^{-1}\text{)}/\text{концентрация в микросомах печени человека (мг белка/мкл)}$$

[Таблица 6]

Таблица 6

Соединение №	MEK1, IC ₅₀ (нМ)	BRAF, IC ₅₀ (нМ)	A549, IC ₅₀ (нМ)	Calu-6, IC ₅₀ (нМ)	NCI-H2122, IC ₅₀ (нМ)	CL _{int} (мкл/мин/мг)
A-1	17	1	26	64	5	1
A-2	5	3	1	2	0,1	25
A-8	3	4	0,4	2	0,1	33
A-18	8	4	5	7	2	53
A-20	23	2	7	ДН*	6	14
A-25	5	2	0,5	2	0,2	7
A-27	32	7	24	ДН	10	4
A-33	10	2	27	68	8	6
B-1	2	5	6	11	2	15
E-1	40	12	2	6	0,4	17
E-7	334	6	1	8	0,4	5
E-13	290	1	30	84	6	25
H-1	7	2	9	21	5	39
H-3	2	4	5	ДН	1	149
H-4	8	12	9	6	1	11
I-1	25	3	5	15	3	19
J-1	58	4	38	29	8	11
K-10	128	8	25	81	16	69
L-1	6	2	21	41	17	10
M-1	5	4	27	28	13	59
N-1	1	2	20	ДН	28	8
N-2	1	1	193	ДН	60	11
P-1	2	ДН	ДН	22	6	15
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

*ДН - данных нет

5 (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.

10 Клетки рака легких человека Calu-6 с мутацией KRAS трансплантировали голым мышам (CAnN.Cg-Foxn1nu/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
15 исследуемого соединения начинали в день 17 после трансплантации, когда объем опухоли становился равным примерно 200 мм³. Мышам 4 групп (группы,

животным которых вводили соединение А-1) перорально вводили 0,0625 мг/кг, 0,25 мг/кг, 1 мг/кг или 4 мг/кг соединения А-1, во всех случаях с использованием в качестве растворителя (разбавителя) смеси 10% ДМСО/10% кремофор EL/15% ПЭГ (полиэтиленгликоль) 400/15% ГПЦД (гидроксипропилциклодекстрин).

5 Мышам оставшейся группы (контрольная группа, введение разбавителя) перорально вводили только растворитель. Введение исследуемого соединения или растворителя проводили один раз в сутки в течение 10 дней.

Объемы опухолей определяли через 20 дней, 24 дня и 27 дней после трансплантации. Объемы опухолей рассчитывали по формуле, приведенной
10 ниже, после определения длинных диаметров и коротких диаметров опухолей с использованием штангенциркуля. Результаты приведены на фиг. 9. На фиг. 9 представлена зависимость, иллюстрирующая изменение объема опухоли (среднее значение \pm СО) с течением времени. По горизонтальной оси (ось X) указано количество дней после трансплантации и по вертикальной оси (ось Y)
15 указан объем опухоли.

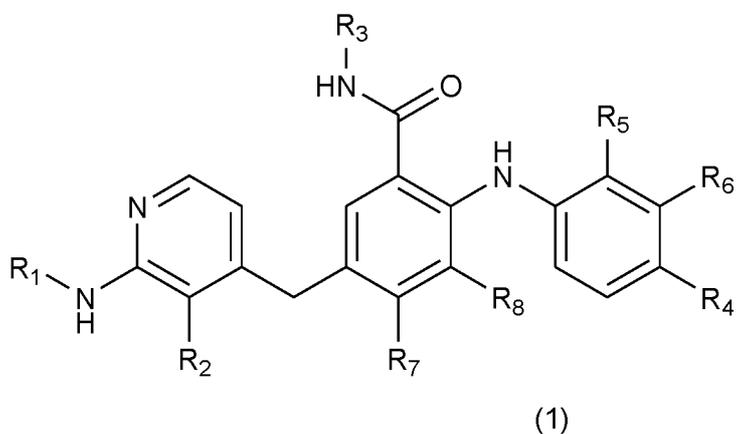
$$\text{Объем опухоли (мм}^3\text{)} = 1/2 \times \text{длинный диаметр (мм)} \times \text{короткий диаметр (мм)} \times \text{короткий диаметр (мм)}$$

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

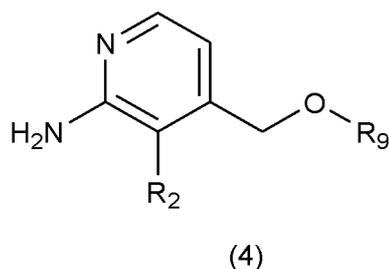
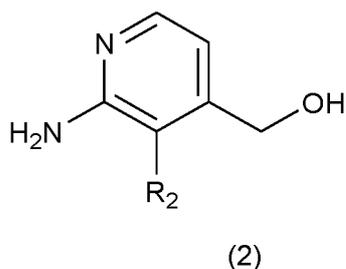
1. Способ получения соединения, описывающегося общей формулой (1),
приведенной ниже, или его фармацевтически приемлемой соли, или
5 фармацевтически приемлемого сольвата указанного соединения или соли,
способ включает:

(I) введение соединения, описывающегося общей формулой (2), приведенной
ниже, в реакцию с соединением, описывающимся формулой X_1-R_9 , и основанием
в растворителе с получением соединения, описывающегося общей формулой (4),
10 приведенной ниже:

[Химическая формула 1]



[Химическая формула 2]



15 где:

R_1 обозначает $-S(=O)_2-NH-R_{11}$ или $-S(=O)_2-R_{11}$;

R_{11} 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 C_3-C_6 -циклоалкильную группу (C_3-C_6 -циклоалкильная
20 группа необязательно замещена C_1-C_6 -алкильной группой);

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

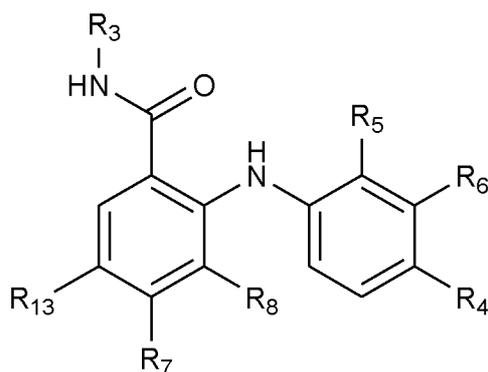
- R_3 обозначает атом водорода, C_1 - C_6 -алкильную группу (C_1 - C_6 -алкильная группа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_1 - C_6 -алкоксигруппой), C_3 - C_6 -циклоалкильную группу (C_3 - C_6 -циклоалкильная группа необязательно замещена атомом галогена или C_1 - C_6 -алкильной группой) или C_1 - C_6 -алкоксигруппу (C_1 - C_6 -алкоксигруппа необязательно замещена атомом галогена, гидроксигруппой или C_1 - C_6 -алкоксигруппой);
- 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;
- 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;
- R_7 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу;
- R_8 обозначает атом водорода, атом галогена или C_1 - C_6 -алкильную группу;
- X_1 обозначает атом галогена или $-O-R_9$;
- R_9 обозначает $-C(=O)-R_{12}$, $-C(=O)-O-R_{12}$ или $-P(=O)(-O-R_{12})_2$; и
- R_{12} обозначает C_1 - C_6 -алкильную группу или арильную группу.

2. Способ по п. 1, где основанием, используемым на стадии (I), является по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: N,N-диметиламинопиридин и 1-метилимидазол.

3. Способ по п. 1 или 2, где растворителем, используемым на стадии (I), является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: ацетонитрил, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 4-метилтетрагидропиран, циклопентилметилэфир и трет-бутилметилэфир.

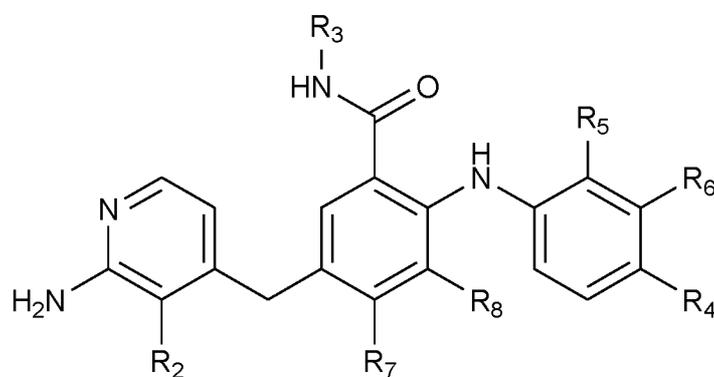
4. Способ по любому из п.п. 1-3, дополнительно включающий:
(II) введение соединения, описываемого общей формулой (4), в реакцию с соединением, описываемым общей формулой (10), приведенной ниже, в растворителе в присутствии катализатора с получением соединения, описываемого общей формулой (5), приведенной ниже:

[Химическая формула 3]



(10)

[Химическая формула 4]



(5)

5 где:

R_{13} обозначает $\text{-B(-OR}_{14}\text{)(-OR}_{15}\text{)}$ или $\text{-BF}_3\text{K}$;

R_{14} и R_{15} все независимо обозначают атом водорода или $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкильную группу ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкильная группа необязательно замещена $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоксигруппой или арильной группой), или R_{14} и R_{15} вместе с промежуточными атомами кислорода и бора образуют 5-8-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо (кольцо необязательно замещено $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкильной группой, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоксигруппой или арильной группой, и необязательно конденсировано с бензольным кольцом); и $\text{R}_2\text{-R}_9$ обладают такими же значениями, как приведенные выше.

15 5. Способ по п. 4, где катализатором, используемым на стадии (II), является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих:
комбинация бис(аллилхлорпалладия) и 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфино)бифенила;

комбинация бис(аллилхлорпалладия) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила;

комбинация бис(аллилхлорпалладия) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила;

- 5 (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат;
2-дициклогексилфосфино-2-(N,N-диметиламино)бифенил(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II)метансульфонат; и
10 (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат.

6. Способ по п. 4 или 5, где растворитель, использующийся на стадии (II), включает C₁-C₆-спирт.

- 15 7. Способ по любому из п.п. 4-6, дополнительно включающий:
(III) введение соединения, описывающегося общей формулой (5), в реакцию с соединением, описывающимся формулой X₂-S(=O)₂-NH-R₁₁ или X₂-S(=O)₂-R₁₁, с получением соединения, описывающегося общей формулой (1), или его соли, или сольвата указанного соединения или соли;
20 где X₂ обозначает атом галогена и R₁₁ обладает таким же значением, как приведенное выше.

8. Способ по любому из п.п. 1-7, где:

R₉ обозначает -C(=O)-O-R₁₂; и

- 25 R₁₂ обозначает C₁-C₆-алкильную группу или арильную группу.

9. Способ по любому из п.п. 1-8, где:

R₂ обозначает атом фтора;

R₁ обозначает -S(=O)₂-NH-R₁₁;

- 30 R₁₁ обозначает C₁-C₄-алкильную группу;

R₃ обозначает атом водорода или циклопропильную группу;

R₅ обозначает атом фтора;

R₆ обозначает атом водорода;

R₄ обозначает атом йода или циклопропильную группу;

R₇ обозначает атом фтора;

R₈ обозначает атом фтора; и

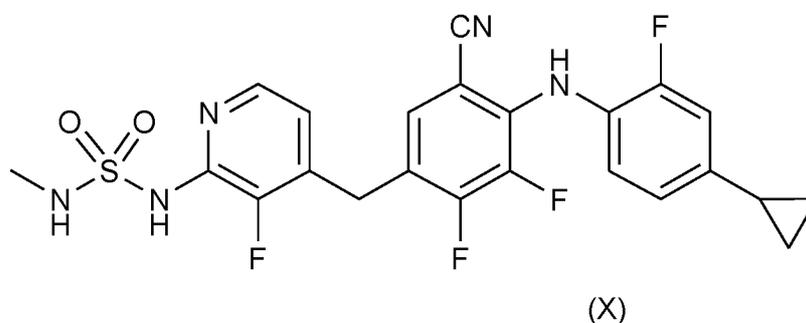
X₁ обозначает атом хлора.

5

10. Способ по любому из п.п. 1-9, где соединением, описываемым общей формулой (1), является 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоилаго)пиридин-4-ил]метил]бензамид.

10 11. Композиция, содержащая натриевую соль 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоилаго)пиридин-4-ил]метил]бензамида и соединение, описываемое формулой (X), приведенной ниже, или его натриевую соль, где количество соединения формулы (X) или его натриевой соли, которая содержится в композиции, равно 3,0% мас./мас. или
15 менее в пересчете на массу натриевой соли 2-(4-циклопропил-2-фторанилино)-3,4-дифтор-5-[[3-фтор-2-(метилсульфамоилаго)пиридин-4-ил]метил]бензамида, которая содержится в композиции

[Химическая формула 5]

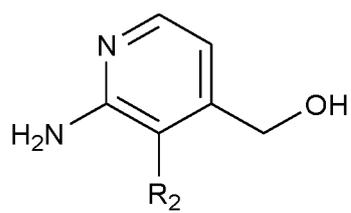


20

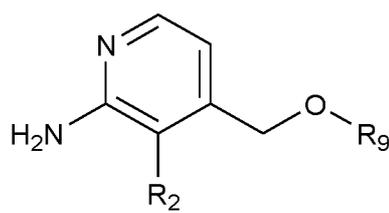
12. Способ получения соединения, описываемого общей формулой (4), приведенной ниже, способ включает:

(I) введение соединения, описываемого общей формулой (2), приведенной ниже, в реакцию с соединением, описываемым формулой X₁-R₉, и основанием
25 в растворителе с получением соединения, описываемого общей формулой (4):

[Химическая формула 6]



(2)



(4)

где:

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

5 X₁ обозначает атом галогена или -O-R₉;

R₉ обозначает -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-O-R₁₂ или -P(=O)(-O-R₁₂)₂; и

R₁₂ обозначает C₁-C₆-алкильную группу или арильную группу.

10 13. Способ по п. 12, где основанием, используемым на стадии (I), является по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из следующих: N,N-диметиламинопиридин и 1-метилимидазол.

15 14. Способ по п. 12 или 13, где растворителем, используемым на стадии (I), является по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих: ацетонитрил, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 4-метилтетрагидропиран, циклопентилметилловый эфир и трет-бутилметилловый эфир.

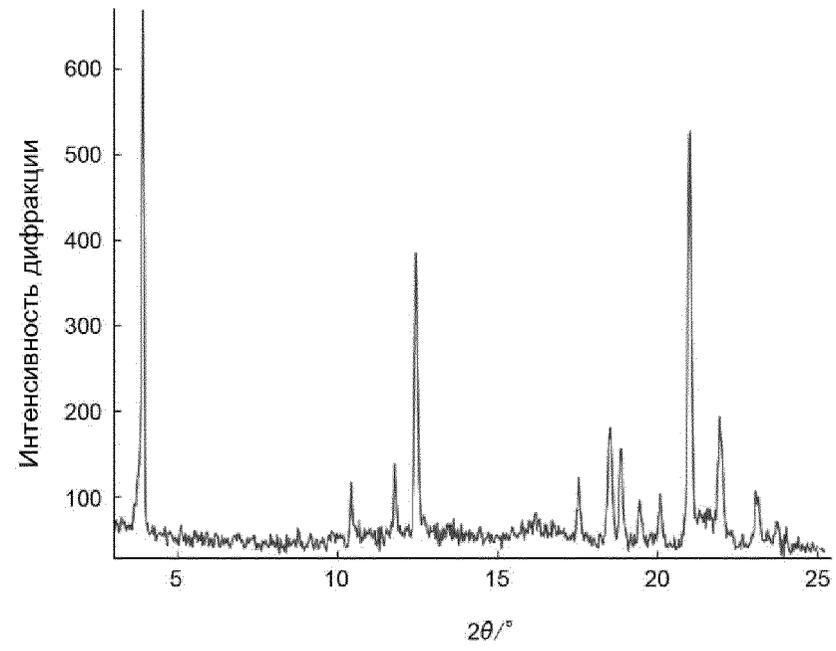
15. Способ по любому из п.п. 12-14, где:

20 R₉ обозначает -C(=O)-O-R₁₂; и

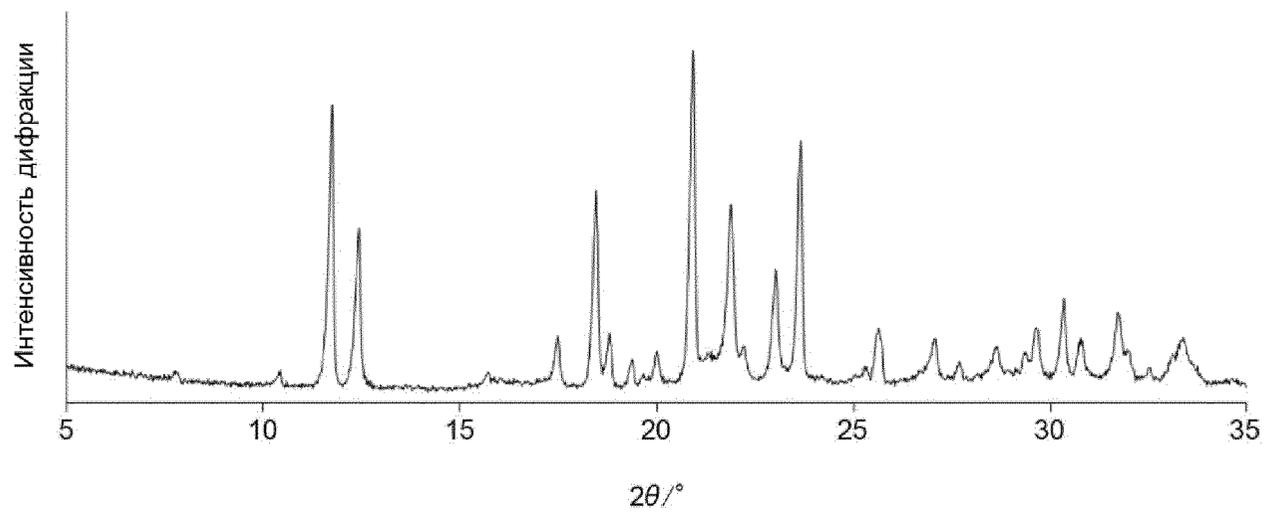
R₁₂ обозначает C₁-C₆-алкильную группу или арильную группу.

16. (2-Амино-3-фторпиридин-4-ил)метилметилкарбонат.

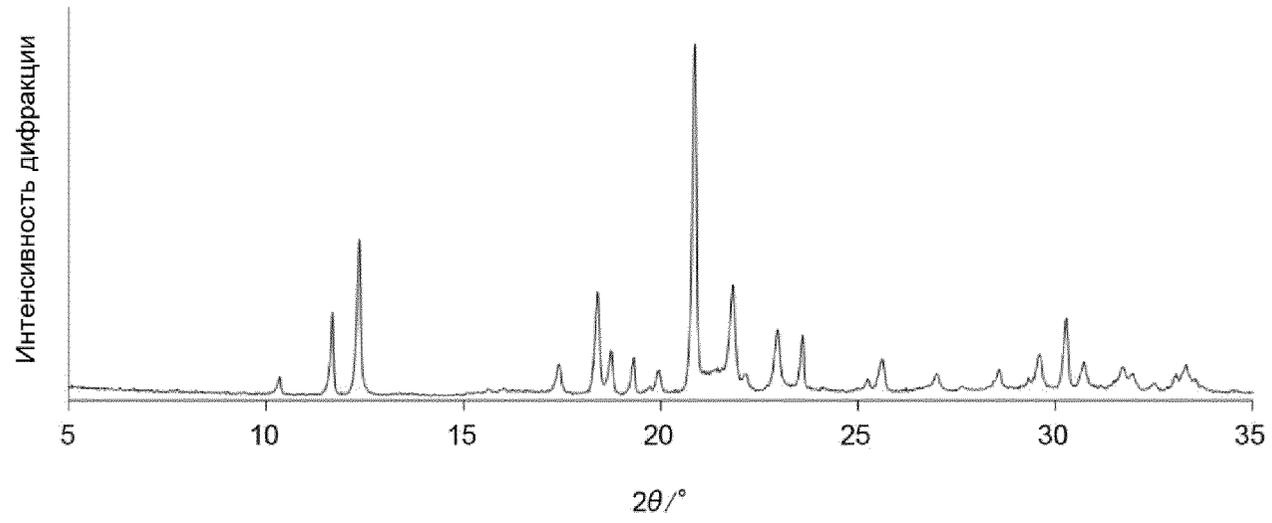
Фиг. 1



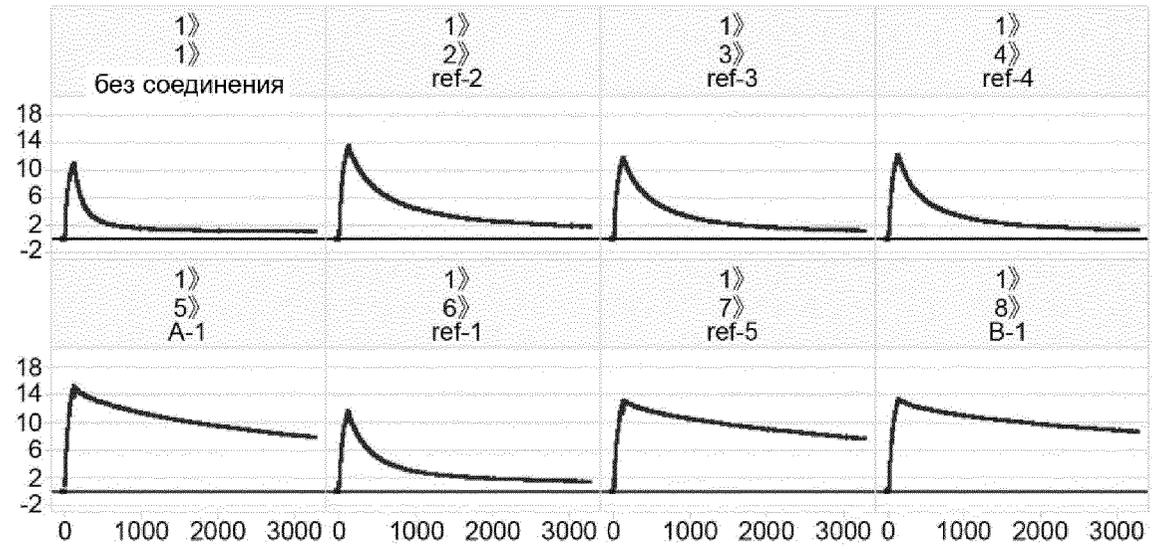
Фиг. 2



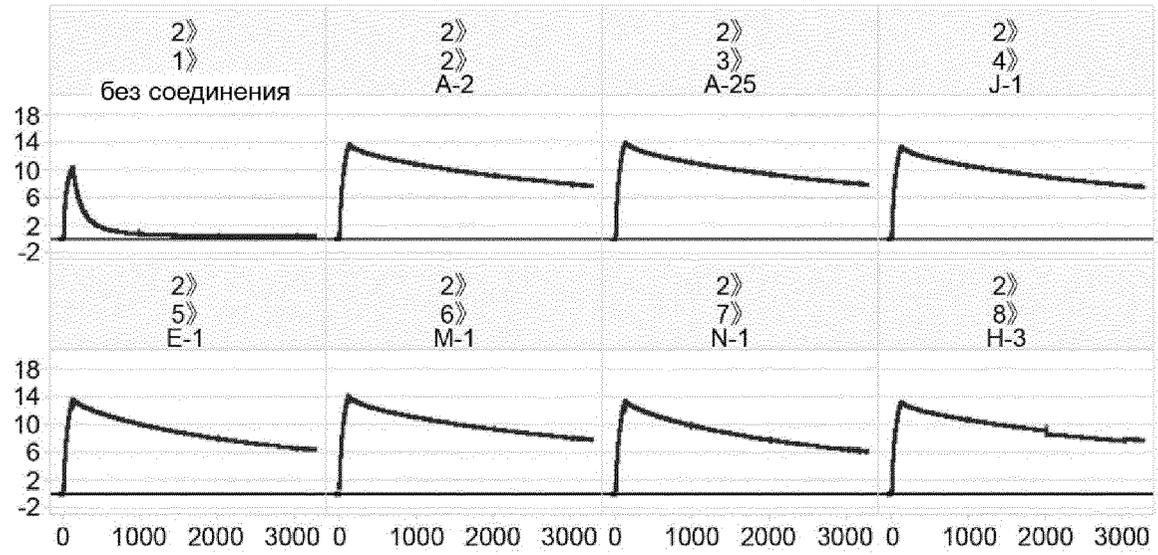
Фиг. 3



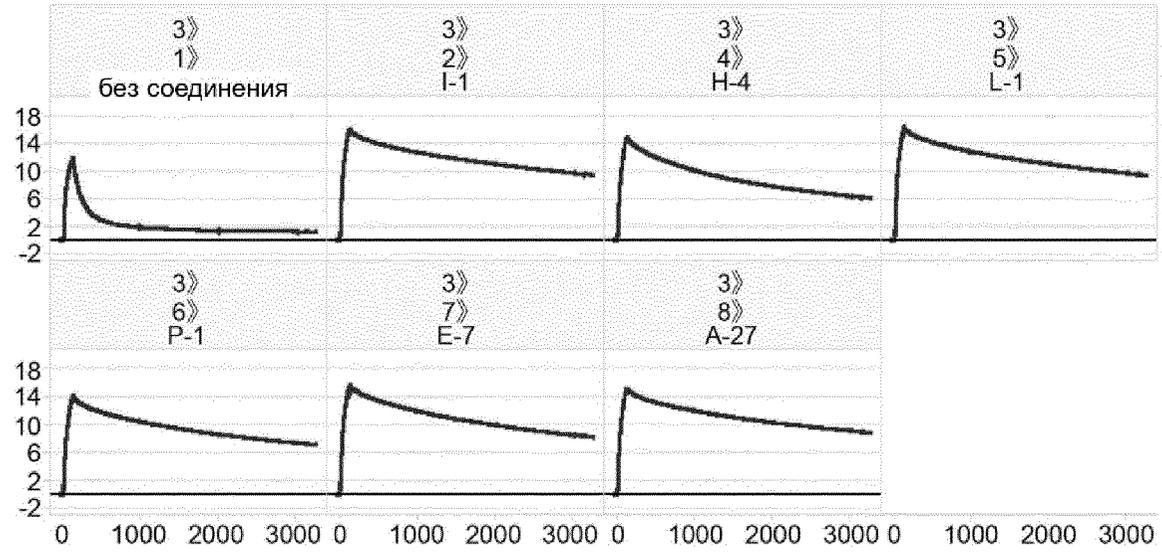
Фиг. 4



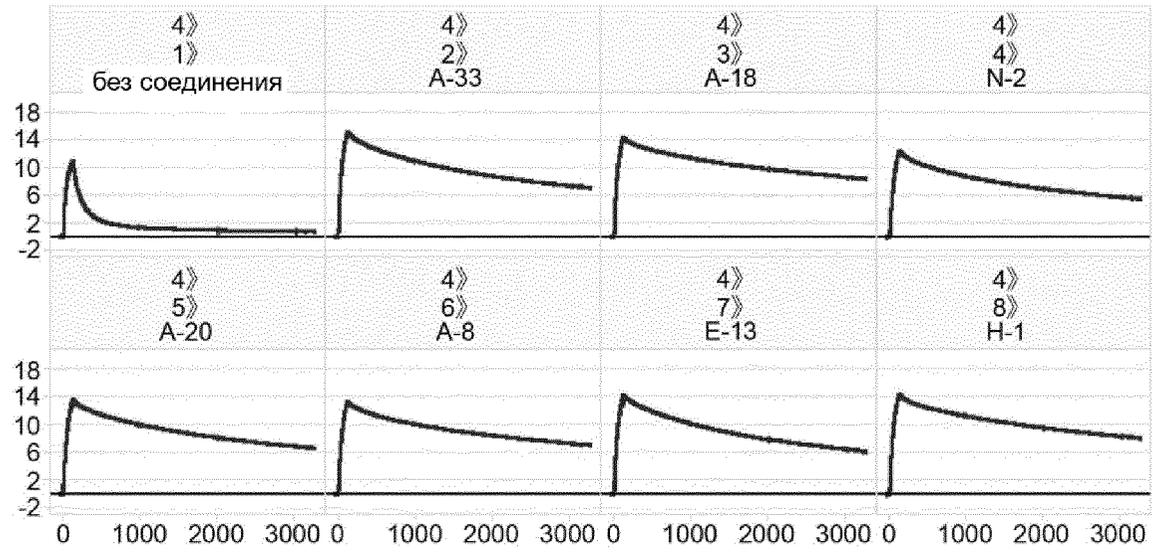
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 9

