



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110037** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 35/00**  
**C07D 213/75** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

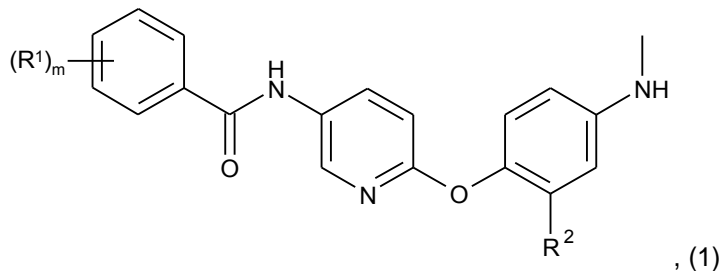
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2013 03865</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Накагава Такасі (JP),</b> <b>Сакамото Макото (JP),</b> <b>Ямагуті Казуя (JP),</b> <b>Тераюті Юкі (JP),</b> <b>Сіракура Масаміті (JP),</b> <b>Харада Ясуо (JP),</b> <b>Кодзіма Ютака (JP),</b> <b>Суміда Такумі (JP)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>03.10.2011</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ОЦУКА ФАРМАС'ЮТИКЕЛ КО., ЛТД.,</b> 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda- ku, Tokyo 1018535, Japan (JP)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.11.2015</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Шевеля Микола Васильович, реєстр.</b> <b>№20</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/389,393</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/044667 A1 (OTSUKA PHARMA CO LTD [JP]; SEKIGUCHI KAZUO [JP]; SUZUKI TAKASHI [JP]), 17.04.2008 WO 99/24404 A1 (AMGEN INC [US]), 20.05.1999
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>04.10.2010</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.06.2013, Бюл.№ 11</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.11.2015, Бюл.№ 21</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/JP2011/073165,</b> <b>03.10.2011</b>	

**(54) ПОХІДНІ 4-(МЕТИЛАМІНОФЕНОКСИ)ПІРИДИН-3-ІЛБЕНЗАМІДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ****(57) Реферат:**

У даному винаході запропонована нова сполука, що має винятковий протираковий ефект, стабільність й метаболічну стабільність.

Сполука за даним винаходом представлена наступною загальною формулою (1)



де R<sup>1</sup> представляє атом галогену, арильну групу, арилоксигрупу або нижчу алкільну групу, вибірково заміщену одним або більше атомами галогену;

R<sup>2</sup> представляє атом водню, атом галогену, нижчу алкільну групу або нижчу алкоксигрупу; й;

m представляє ціле від 1 до 3;

**UA 110037 C2**

за умови, що, коли  $m$  представляє 2 або 3,  $R^1$  є однакові або різні.

## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується гетероциклічної сполуки.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Починаючи із клінічного застосування азотистого іприту у якості протиракового засобу у 1940 роках уперше в світі, було розроблено багато протиракових засобів. Фактично, клінічно застосовуються, наприклад, антиметаболіти, як от 5-флуорурацил, протиракові антибіотики, як от адриаміцин, платиновий комплекс, як от цисплатин, й карциностатики рослинного походження, як от віндезин.

Але, більшість із цих карциностатиків мають значні побічні ефекти, як от розлади травлення, мієлосупресію й алопецію, оскільки вони є цитотоксичними також по відношенню до нормальних клітин. Завдяки цим бічним ефектам, ряд їх застосування є обмеженим, й далі, у більшості випадків їх терапевтична дія є частковою й короткою.

Додатково до терапевтичного ефекту й побічних ефектів, метаболічна стабільність - це одна із важливих вимог до ліків, оскільки на фармакокінетику ліків у організмі людини значно впливає чутливість до метаболізму. Далі, стабільність зберігання фармацевтично активного інгредієнта, що міститься у лікарському засобі, є важливим для його комерційного застосування. Тому, важливим є оцінка метаболічної стабільності й стабільності зберігання запропонованого лікарського засобу.

Була проведена розробка нових карциностатиків; але задовільні результати іще не одержані. Патентні документи 1, 2 й 3 описують певні види сполук, що мають фіброзно-пригнічувальну дію, протиракову дію й пригнічувальну дію щодо активації STAT3/5, відповідно. Але, сполуки окремо розкриті у даному винаході, відрізняються від тих, що окремо розкриті у цих патентних документах, і невідомо, чи сполуки за таким застосуванням мають протиракову дію.

## СПИСОК ЦИТУВАНЬ

## ПАТЕНТНА ЛІТЕРАТУРА

[Патентний документ 1] WO/2006/014012

[Патентний документ 2] WO/2007/066784

[Патентний документ 3] WO/2008/044667

[Патентний документ 4] JP2001-89412

## ОПИС ВИНАХОДУ

## ЗАВДАННЯ ВИНАХОДУ

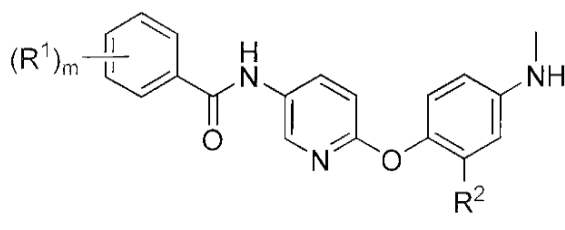
Предметом даного винаходу є відкриття сполуки, яка має не тільки протиракову дію з меншими побічними ефектами, але також метаболічну стабільність й придатну для лікарського засобу стабільність зберігання.

## ВИРІШЕННЯ ЗАВДАННЯ

Автори даного винаходу провели інтенсивні дослідження щоб досягти вищевказаної мети винаходу. У результаті, було встановлено, що сполука, представлена загальною формулою (1) нижче та її сіль мають виняткову протиракову дію із меншими побічними ефектами, й метаболічною стабільністю й стабільністю зберігання, придатною для ліків. Тому, вони є корисними як медичний засіб для лікування або запобігання різних типів раку. Приклад раку включають рак, пов'язаний із статевими стероїдними гормонами (наприклад, рак простати, рак грудей, рак яєчників, рак матки, рак яєчка) й твердий рак (наприклад, рак легенів, рак кишківника, рак міхура, рак щитовидної залози, рак стравоходу, рак печінки, рак мозку, рак підшлункової залози, рак шлунку, меланома) й рак крові (наприклад, гостра лімфобластна лейкемія, хронічна лімфоцитна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія, хронічна мієлогенна лейкемія, множинна мієлома, лімфома). Термін "рак" у цьому описі включає в себе термін "пухлина". Даний винахід виконаний, базуючись на дослідженнях.

Зокрема, даний винахід пропонує медичні засоби, заявлені у пункті 1.

Пункт 1: Сполука, представлена наступною загальною формулою (1) або її сіль:



(1)

де R<sup>1</sup> представляє атом галогену, арильну групу, арилокси групу або нижчу алкільну групу, вибірково заміщену одним або більше атомами галогену;



2,3,4-трифтор-N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензамід гідрохлорид, N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензамід гідрохлорид, 2-фтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензамід гідрохлорид, й 2,3,4-трифтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензамід гідрохлорид.

Пункт 8: Фармацевтична композиція, що містить сполуку, представлену загальною формулою (1) або її сіль згідно із будь-яким з пунктів 1-7, й фармакологічно прийнятний носій.

Пункт 9: Фармацевтична композиція згідно із пунктом 8 для запобігання й /або лікування раку.

Пункт 10: Сполука, представлена загальною формулою (1) або її сіль згідно із будь-яким з пунктів 1-7 для застосування у фармацевтичній композиції.

Пункт 11: Застосування сполуки, представленої загальною формулою (1) або її сіллю згідно із будь-яким з пунктів 1-7 як фармацевтичної композиції.

Пункт 12: Застосування сполуки, представлена загальною формулою (1) або її сіллю згідно із будь-яким з пунктів 1-7 для виготовлення фармацевтичної композиції.

Пункт 13: Спосіб запобігання й/або лікування раку, що містить введення пацієнту, що потребує цього, сполуки, представленої загальною формулою (1) або її солі згідно із будь-яким з пунктів 1-7.

#### ОПИС ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

Далі наводяться окремі приклади індивідуальних груп, представлених у загальній формулі (1).

Приклади нижчої алкокси групи включають лінійні або розгалужені алкокси групи, що мають 1-6 атомів вуглецю, як от метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, й гексилокси групи.

Приклади нижчої алкільну групи включають лінійні або розгалужені алкільні групи, що мають 1-6 атомів вуглецю, як от метил, етил, пропил, ізопропил, 2,2-диметилпропил, 1-етилпропил, бутил, ізобутил, трет-бутил, ізопентил, пентил, й гексильні групи.

Приклади нижчої алкільної групи, вибірково заміщеної одним або більше атомами галогену включають, додатково до вищеприведеного, нижчі алкільні групи, лінійні або розгалужені алкільні групи, що мають 1-6 атомів вуглецю, які можуть бути заміщені 1-3 атомами галогену, як от трифторметил, трихлорметил, хлорметил, бромметил, фторметил, йодметил, дифторметил, дибромметил, дихлорметил, 2-хлоретил, 2,2,2-трифторетил, 2,2,2-трихлоретил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, й 5,6-дибромгексильні групи.

Приклади атому галогену включають атом фтору, атом хлору, атом брому й атом йоду.

Приклади арильної групи включають  $C_6-C_{10}$  ароматичні групи, як от феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, о-толіл, m-толіл й p-толільні групи.

Приклади арилокси групи включають  $C_6-C_{10}$  арилокси групи, як от феноксид, 1-нафтилоксид й 2-нафтилоксид.

Один переважний приклад - це сполука, представлена загальною формулою (1) або її сіль, де

$R^1$  представляє арильну групу, арилокси групу або нижчу алкільну групу, вибірково заміщену одним або більше атомами галогену;

$R^2$  представляє атом водню, атом галогену, нижчу алкільну групу або нижчу алкокси групу; й m представляє ціле від 1.

Інший переважний приклад - це сполука, представлена загальною формулою (1) або її сіль, де

$R^1$  представляє атом галогену;

$R^2$  представляє атом водню, атом галогену, нижчу алкільну групу або нижчу алкокси група; й m представляє ціле від 1 до 3;

за умови, що коли m представляє 2 або 3,  $R^1$ s є однакові або різні.

Іще один переважний приклад - це сполука, представлена загальною формулою (1) або її сіль, де

$R^1$  представляє а галоген або нижчу алкільну групу, вибірково заміщену одним або більше атомами галогену;

$R^2$  представляє атом водню, атом галогену, нижчу алкільну групу або нижчу алкокси група; й m представляє ціле від 2;

за умови, що  $R^1$  є однакові або різні.

У таблиці 1 наведений перелік скорочень, застосованих у описі.

Таблиця 1

## Перелік скорочень

Скорочення	Опис
AcOEt	етил ацетат
AcONa	ацетат натрію
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфін)-1,1'-бінафтил
AcOH	оцтова кислота
mCPBA	m-хлорпероксибензойна кислота
conc.	концентрують
DABCO	1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан
DBN	1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен
DBU	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DEAD	диетил азодикарбоксилат
DEPC	диетил ціанофосфонат
ДИВАН	диізобутилалюміній гідрид
ДИРЕА	N,N-диізопропілетиламін
DMA	диметилацетамід
DMAP	4-(N,N-диметиламіно)піридин
DMF	N,N-диметилформамід
DMSO	диметил сульфоксид
dec.	декомпозиція
Et <sub>2</sub> O	диетил ефір
Et <sub>3</sub> N	триетиламін
EtOH	етиловий спирт
HOAT	1-гідрокси-7-азабензотриазол
HOBT	1-гідроксибензотриазол
HOBT-H <sub>2</sub> O	1-гідроксибензотриазол гідрат
MeOH	метиловий спирт
mp	точка топлення
MsCl	метансульфоніл хлорид
SRB	сульфородамін В
TCA	трихлороцтова кислота
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	натрій триацетоксиборогідрид
n-BuLi	n-бутиллітій
NMP	N-метилпірролідон
Pd(OAc) <sub>2</sub>	паладій(II) ацетат
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0)
Pd/C	паладій на вуглеці
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(добензиліденацетон)дипаладій(0)
PPh <sub>3</sub>	трифенілфосфін
PPTS	піридиніум p-толуолсульфонат
OD	оптична щільність
Pt/C	платина на вуглеці
TBAF	тетра-n-бутиламоній фторид
TBDMSCl	трет-бутилдиметилсиліл хлорид
TFA	трифтороцтова кислота
THF	тетрагідрофуран
TMEDA	тетраметилетилендіамін
TMPDA	тетраметилпропілендіамін
WSC	1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід
WSC-HCl	1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид

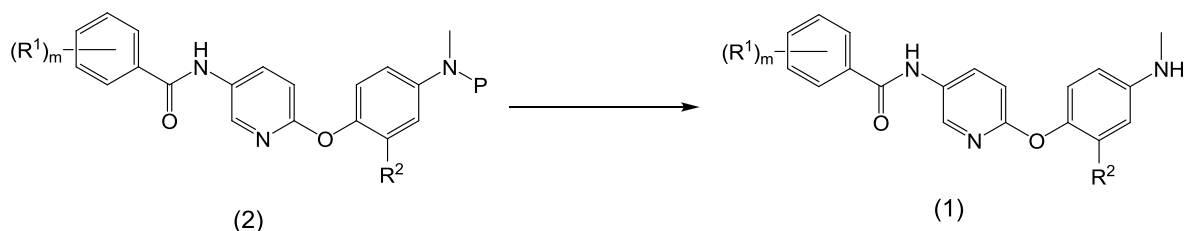
Далі будуть описані способи одержання сполук згідно із даним винаходом.

Гетероциклічна сполука за даним винаходом представлена загальною формулою (1) або її

сіль може бути легко одержана фахівцем, застосовуючи технічні знання, базуючись на прикладах й посилальних прикладах даного опису. Наприклад, гетероциклічна сполука або її сіль може бути вироблена згідно із способами, показаними у наступних формулах реакцій.

[Формула реакції 1]

5



де  $R^1$ ,  $R^2$ , й  $m$  є як визначено вище, й  $P$  - це ап аміно-захисна група.

Сполука (1) може бути одержана шляхом зняття захисту сполуки (2). Оскільки умови для зняття захисту залежать у відповідності від видів аміно-захисної групи  $P$ , вони не мають обмежень, до тих пір поки проходить зняття захисту. Наприклад, зняття захисту може бути виконане згідно із способом, описаним у T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, John Wiley & Sons, Inc., p. 696-926).

Коли  $P$  - це трет-бутоксикарбоніл, зняття захисту може бути виконане у інертному розчиннику у присутності 1.0 - 100.0 молів кислоти на моль Сполуки (2).

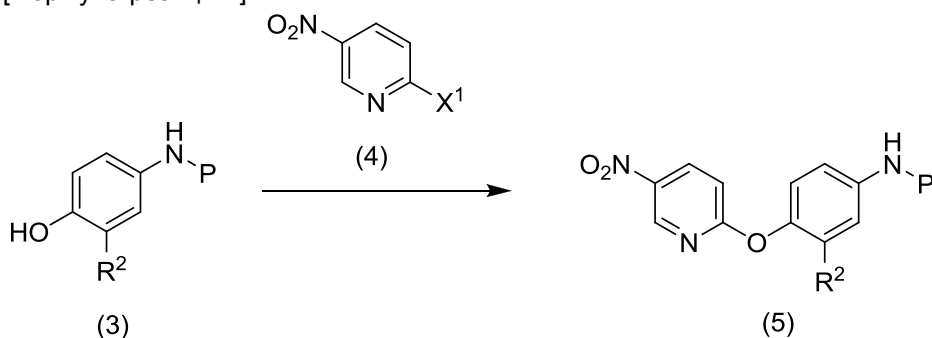
15 Приклади кислоти включають неорганічні кислоти, як от соляна кислота й сірна кислота; й органічні кислоти, як от TFA й метансульфонова кислота.

Застосований розчинник не має особливих обмежень, окрім того, щоб він не пригнічував реакцію й дозволяв вихідному матеріалу розчинюватись до певного ступеню. Його переважні приклади включають AcOEt, MeOH, EtOH, 1,4-диоксан, метилен хлорид, хлороформ, 20 ізопропанол, DMF й NMP.

Реакцію звичайно виконують при температурі від  $-10$  до  $100^\circ\text{C}$ , переважно  $0-50^\circ\text{C}$ , й звичайно завершують від 0.5 до 50 годин, переважно 1-20 годин.

Далі детально роз'яснені формули реакцій A-C для одержання вихідної сполуки (2).

[Формула реакції A]



25

де  $R^2$  й  $P$  є як визначено вище, й  $X^1$  - це вихідна група.

Сполука (5) може також бути одержана реакцією сполуки (3) зі сполукою (4). Реакція може бути виконана у присутності або відсутності основи, у інертному розчиннику або без будь-якого розчинника.

30 Приклади вихідної групи, представленою  $X^1$  включають галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, йод), вибірково галогенований  $C_{1-6}$  алкілсульфонілокси (наприклад, метансульфонілокси, етансульфонілокси, трихлорметансульфонілокси, трифторметансульфонілокси, тощо), арилсульфонілокси (наприклад,  $C_{6-10}$  арилсульфонілокси (наприклад, фенілсульфонілокси, нафтилсульфонілокси) вибірково заміщений 1-3 замісниками, обраними з-поміж групи  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, етил, тощо),  $C_{1-6}$  алкокси (наприклад, метокси, етокси, тощо) й нітро група), галоацилокси (наприклад, трихлорацетокси, трифторацетокси й тому подібні), й тому подібні. Окремі приклади включають фенілсульфонілокси, m-нітрофенілсульфонілокси, р-толуолсульфонілокси, трихлорацетокси, трифторацетокси й тому подібні.

40 Приклади інертного розчинника включають воду; ефіри як от диоксан, THF, Et<sub>2</sub>O, диетилен гліколь диметил ефір й етилен гліколь диметил ефір; ароматичні гідрокарбони як от бензол, толуол й ксилол; галогеновані гідрокарбони як от дихлорметан, дихлоретан, хлороформ й карбон тетрахлорид; нижчі ( $C_{1-6}$ ) спирти як от MeOH, EtOH й ізопропанол; кетони як от ацетон й метил етил кетон; полярні розчинники як от DMF, DMSO, гексаметилфосфорний триамід й ацетонітрил; й їх суміші.

У якості основи може бути застосований широкий ряд відомих основ. Приклади основи включають неорганічні основи, наприклад, гідроксиди лужних металів як от гідроксид натрію, гідроксид калію, цезій гідроксид й літій гідроксид; карбонати лужних металів як от натрій карбонат, карбонат калію, карбонат цезію, карбонат літію, гідрогенкарбонат літію, гідрогенкарбонат натрію й гідрогенкарбонат калію; лужні метали як от натрій й калій; амідні метали як от амід натрію; гідриди металів як от натрій гідрид, й калій гідрид; алкоксиди лужних металів як от натрій метоксид, натрій етоксид, калій метоксид й калій етоксид; й органічні основи, наприклад, Et<sub>3</sub>N; ДІРЕА; трипропиламін; піридин; хінолін; DBN; DBU; й DABCO. Ці основи можуть бути застосовані окремо або у комбінації із двох або більше.

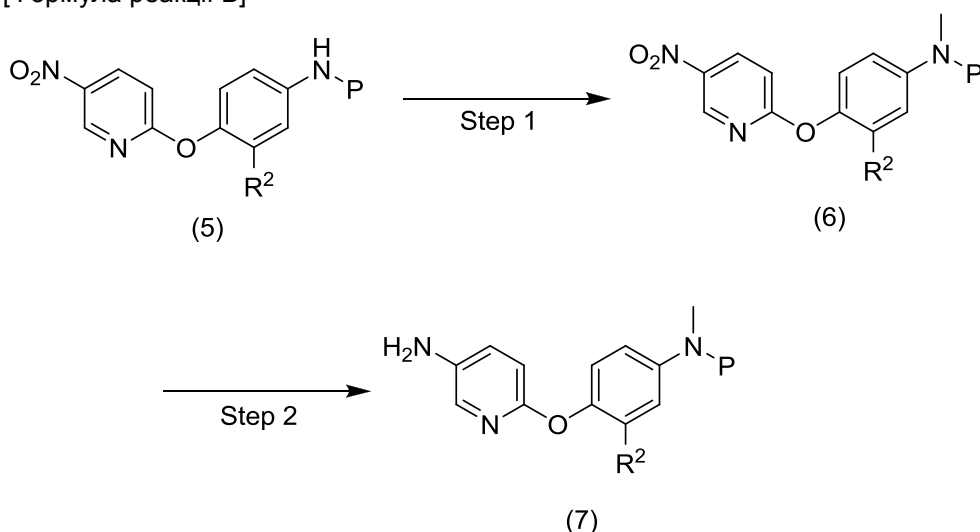
Вищевказана реакція може бути виконана додаванням до реакційної системи, за потреби, йодиду лужного металу, що слугує як прискорювач реакції, як от калій йодид або натрій йодид.

Сполука (4) звичайно застосовують у кількості принаймні 0.5 моль, переважно 1-5 молів, на моль сполуки (3).

Основу звичайно застосовують у кількості 0.5-10 молів, переважно 1-6 молів, на моль сполуки (3).

Реакцію звичайно виконують при температурі від 0 до 250°C, переважно 0-200°C, й звичайно завершують у 1-80 годин.

[Формула реакції B]



де R<sup>2</sup> й Р є як визначено вище.

Етап 1

Сполука (6) може бути одержана реакцією сполуки (5) з метилуючим реагентом. Реакція може бути виконана у присутності або відсутності основи, у інертному розчиннику або без будь-якого розчинника.

Приклади метилуючого реагенту включають йодметан, диметил сульфат, диметил карбонат, метил трифторметансульфонат, метилфторсульфонат, й тому подібні.

Приклади інертного розчинника включають вода; ефіри як от диоксан, THF, Et<sub>2</sub>O, діетилен гліколь диметил ефір й етилен гліколь диметил ефір; ароматичні гідрокарбони як от бензол, толуол й ксилол; галогенований гідрокарбони як от дихлорметан, дихлоретан, хлороформ й тетрахлорид вуглецю; нижчі (C<sub>1-6</sub>) спирти як от MeOH, EtOH й ізопропанол; кетони як от ацетон й метил етил кетон; полярні розчинники як от DMF, DMSO, гексаметилфосфорний триамід й ацетонітрил; й їх суміші.

У якості основ може бути застосований широкий ряд відомих основ. Приклади основи включають неорганічні основи, наприклад, гідроксиди лужних металів як от гідроксид натрію, гідроксид калію, цезій гідроксид й літій гідроксид; карбонати лужних металів як от натрій карбонат, карбонат калію, карбонат цезію, карбонат літію, гідрогенкарбонат літію, гідрогенкарбонат натрію й гідрогенкарбонат калію; лужні метали як от натрій й калій; амідні метали як от амід натрію; гідриди металів як от натрій гідрид, й калій гідрид; алкоксиди лужних металів як от натрій метоксид, натрій етоксид, калій метоксид й калій етоксид; й органічні основи, наприклад, Et<sub>3</sub>N; ДІРЕА; трипропиламін; піридин; хінолін; DBN; DBU; й DABCO. Ці основи можуть бути застосовані окремо або у комбінації двох або більше..

Метилуючий засіб звичайно застосовують у кількості 0.9-10 молів, переважно 1-5 молів, на моль сполуки (5).

Основу звичайно застосовують у кількості 0.5-10 молів, переважно 1-5 молів, на моль



сполуки (5).

Реакція звичайно виконують при температурі від  $-10^{\circ}\text{C}$  to  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно  $0^{\circ}\text{C}$  to  $80^{\circ}\text{C}$ , й звичайно завершують in 0.5 to 48 годин, переважно 1 to 24 годин.

Етап 2

5 Сполука (7) може бути одержана відновленням сполуки (6). Відновлення може бути виконане у присутності відновлюючого каталітичним гідрогенуванням засобу, у інертному розчиннику.

Приклади відновлюючого каталітичним гідрогенуванням засобу включають паладієву чернь, паладій вуглець, оксид платини, платинову чернь й нікель Ренея.

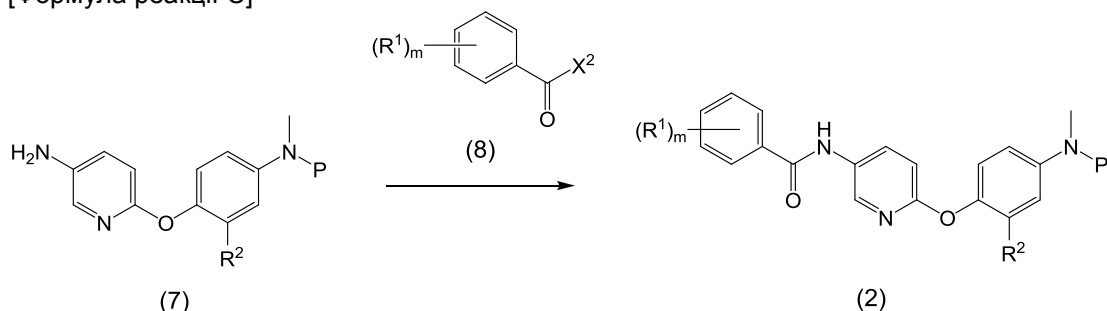
10 Приклади інертного розчинника включають карбоксильні кислоти як от мурашина кислота й оцтова кислота; ефіри як от диоксан, THF,  $\text{Et}_2\text{O}$ , діетилен гліколь диметил ефір, й етилен гліколь диметил ефір; естери як от метил ацетат,  $\text{AcOEt}$  й ізопропил ацетат; й нижчі (наприклад,  $\text{C}_{1-6}$ ) спирти як от  $\text{MeOH}$ ,  $\text{EtOH}$  й ізопропанол.

15 Реакцію звичайно виконують у атмосфері водню при атмосферному тиску до біля 20 атм, й переважно атмосферному тиску до 10 атм; або у присутності донора водню, як от мурашина кислота, амоній формат, циклогексан, або гідрат гідазину.

Засіб відновлюючого каталітичного гідрогенування звичайно застосовують у кількості 0.1-40 мас%, й переважно 1-20 мас%, базуючись на сполуці (6).

Реакцію звичайно виконують при температурі від  $-30$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , й переважно  $0^{\circ}\text{C}$ - $60^{\circ}\text{C}$ .

20 [Формула реакції C]



де  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , m й P є як визначено вище, й  $\text{X}^2$  - це вихідна група як от атом галогену (фтор, хлор, бром й йод) й гідрокси.

Сполука (2) може бути одержана реакцією сполуки (7) зі сполукою (8).

25 Коли  $\text{X}^2$  - це атом галогену, реакція може бути виконана у присутності або відсутності основи, у інертному розчиннику.

30 Приклади інертного розчинник включають воду; ефіри як от диоксан, THF,  $\text{Et}_2\text{O}$ , діетилен гліколь диметил ефір й етилен гліколь диметил ефір; естери як от метил ацетат,  $\text{AcOEt}$  й ізопропил ацетат; ароматичні гідрокарбони як от бензол, толуол й ксилол; галогенований гідрокарбони як от дихлорметан, дихлоретан, хлороформ й вуглець тетрахлорид; нижчі ( $\text{C}_{1-6}$ ) спирти як от  $\text{MeOH}$ ,  $\text{EtOH}$  й ізопропанол; кетони як от ацетон й метил етил кетон; полярні розчинники як от DMF, DMSO, гексаметилфосфорний триамід й ацетонітрил; й їх суміші.

35 Широкий ряд відомих основ може бути застосований у якості основи. Приклади основи включають неорганічні основи, наприклад, гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію, гідроксид калію, цезій гідроксид й літій гідроксид; карбонати лужних металів як от натрій карбонат, карбонат калію, карбонат цезію, карбонат літію, гідрогенкарбонат літію, гідрогенкарбонат натрію й гідрогенкарбонат калію; лужні метали як от натрій й калій; амідні метали як от амід натрію; гідриди металів як от натрій гідрид, й калій гідрид; алкоксиди лужних металів як от натрій метоксид, натрій етоксид, калій метоксид й калій етоксид; й органічні основи, наприклад,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; ДИРЕА; трипропиламін; піридин; хінолін; DBN; DBU; й DABCO. Ці основи можуть бути застосовані окремо або у комбінації двох або більше.

У цій реакції, сполуку (8) звичайно застосовують у кількості принаймні 0.5 моль, переважно 1-5 молів, на моль сполуки (7).

45 Основу звичайно застосовують у кількості 0.5-10 молів, переважно 1-5 молів, на моль сполуки (5).

Реакцію звичайно виконують при температурі від  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $100^{\circ}\text{C}$ , переважно  $0^{\circ}\text{C}$ - $80^{\circ}\text{C}$ , й звичайно завершують від 5 хвилин до 48 годин, переважно 0.5-24 години.

50 Коли  $\text{X}^2$  - це гідрокси, сполука (2) може бути одержана реакцією сполуки (7) зі сполукою (8) згідно із відомою реакцією утворення амідного зв'язку. Умови для відомих реакцій утворення амідного зв'язку можуть бути легко застосовані у цій реакції утворення амиду. Наприклад, можуть бути застосовані наступні способи реакції: (i) спосіб змішаного кислотного ангідриду, у

якому Сполука (8) реагує з алкіл галоформатом, утворюючи змішаний кислотний ангідрид, й потім змішаний кислотний ангідрид реагує зі сполукою (7); (ii) спосіб активного складного ефіру, у якому Сполука (8) перетворюють на активований складний ефір як от фенол складний ефір, р-нітрофеніл складний ефір, N-гідроксисукцинімід складний ефір, або 1-гідроксибензотриазол  
 5 складний ефір, або на активований амід з бензоксазолін-2-тіоном, й потім активований складний ефір або амід реагує зі сполукою (7); (iii) застосування активуючого засобу, у якому Сполука (7) піддають реакції конденсації зі сполукою (8) у присутності активуючого засобу; й (iv) інші способи, наприклад, спосіб у якому Сполука (8) перетворюють на карбоксильний ангідрид, використовуючи дегідратуючий засіб як от оцтовий ангідрид, й потім карбоксильний ангідрид  
 10 реагує зі сполукою (7), спосіб у якому складний ефір сполуки (8) з C<sub>1-6</sub> спиртом реагує зі сполукою (7) при високому тиску й високій температурі, й спосіб, у якому галід кислоти сполуки (8), тобто, галідкарбоксильної кислоти, реагує зі сполукою (7).

Взагалі, спосіб змішаного кислотного ангідриду (i) може бути виконаний у присутності або відсутності основи, у інертному розчиннику.

15 Приклади інертного розчинника включають галогеновані гідрокарбони як от хлороформ, дихлорметан, дихлоретан й тетрахлорид вуглецю; ароматичні гідрокарбони як от бензол, толуол й ксилол; ефіри як от Et<sub>2</sub>O, діізопропил ефір, THF й диметоксиетан; естери як от метил ацетат, AcOEt й ізопропил ацетат; апротонні полярні розчинники як от DMF, диметилсульфоксид й гексаметилфосфорний триамід; й їх суміші.

20 Приклади основи включають органічні основи як от Et<sub>3</sub>N, триметиламін, піридин, диметиланілін, ДИРЕА, диметиламінопіридин, N-метилморфолін, DBN, DBU й DABCO; неорганічні основи, наприклад, карбонати як от натрій карбонат, карбонат калію, гідрогенкарбонат натрію й гідрогенкарбонат калію; гідроксиди металів як от гідроксид натрію, гідроксид калію й гідроксид кальцію; гідриди металів як от калій гідрид й натрій гідрид; метали як  
 25 от калій й натрій; аміди металів як от амід натрію; й алкоксиди металів як от натрій метоксид й натрій етоксид.

Приклади алкіл галоформату, застосованого у способі змішаного кислотного ангідриду, включають метил хлороформат, метил бромформат, етил хлороформат, етил бромформат й ізобутил хлороформат. У цьому способі, сполука (7), алкіл галоформат, й сполука (8) переважно  
 30 застосовують у еквімолярних кількостях, але кожний із алкіл галоформату й сполуки (8) може також бути застосований у кількості 0.5-2 молів на моль сполуки (7).

Реакцію звичайно виконують при від -20 до 150°C, переважно при від 10 до 50°C, звичайно завершують у 5 хвилин до 30 годин, переважно від 10 хвилин до 25 годин.

Спосіб (iii), у якому реакцію конденсації виконують у присутності активуючого засобу, може  
 35 бути виконаний у інертному розчиннику у присутності або відсутності основи.

Приклади інертного розчинника включають галогеновані гідрокарбони, як от хлороформ, дихлорметан, дихлоретан й вуглець тетрахлорид; ароматичні гідрокарбони як от бензол, толуол й ксилол; ефіри як от Et<sub>2</sub>O, діізопропил ефір, THF й диметоксиетан; естери як от метил ацетат, AcOEt й ізопропил ацетат; апротонні полярні розчинники як от DMF, диметилсульфоксид й  
 40 гексаметилфосфорний триамід; й їх суміші.

Приклади основи включають органічні основи, як от Et<sub>3</sub>N, ДИРЕА, триметиламін, піридин, диметиланілін, N-етилдіізопропиламін, диметиламінопіридин, N-метилморфолін, DBN, DBU, й DABCO; неорганічні основи, наприклад, карбонати, як от натрій карбонат, карбонат калію, гідрогенкарбонат натрію й гідрогенкарбонат калію; гідроксиди металів, як от гідроксид натрію,  
 45 гідроксид калію й гідроксид кальцію; гідриди металів, як от калій гідрид й натрій гідрид; метали, як от калій й натрій; аміди металів, як от амід натрію; й алкоксиди металів, як от натрій метоксид й натрій етоксид.

Приклади активуючого засобу включають дициклогексилкарбодіімід, WSC, DEPC, DMT-MM, трифенілфосфін, дифенілфосфініл хлорид, фенол-N-фенілфосфорамід хлоридат, диетил  
 50 хлорфосфат, диетил ціанофосфат, дифенілфосфорний азид й біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінієвий хлорид й карбонілдіімідазол. Відповідна кількість активуючого засобу - це звичайно принаймні 0.9 моль, переважно 1-5 молів на моль сполуки (8).

Домішка може бути застосована разом з активуючим засобом. Приклади домішки включають HOAT, HOBT, й тому подібні.

55 Реакцію звичайно виконують при від -20 до 180°C, переважно при від 0 до 150°C, й звичайно завершують у 5 хвилин до 90 годин.

Коли спосіб, у якому кислотний галід сполуки (7) реагує зі сполукою (8), що вказана висте, коли застосовуються один або інший способи (iv) реакція може бути виконана у присутності основи, у інертному розчиннику. Приклади основи включають широкий ряд відомих основ, як от  
 60 ті, що подібні до основ, застосованих для способу змішаного кислотного ангідриду (i). Додатково

до вищевказаних розчинників, приклади інертного розчинника включають спирти, як от метанол, етанол, ізопропанол, пропанол, бутанол, 3-метокси-1-бутанол, етил целлобсолъв й метил целлобсолъв; ацетонітрил; піридин; ацетон; й воду. Відношення сполуки (7) до галіду кислоти сполуки (8) не обмежене, й може бути зручно обране з-поміж широкого ряду. Це звичайно

5 придатне до застосування, наприклад, принаймні 0.9 моль, переважно 1-5 молів сполуки (7), на моль галіду кислоти сполуки (8).

Реакцію звичайно виконують при від -20 до 180°C, переважно при від 0 до 150°C, й звичайно завершують у 5 хвилин до 30 годин.

Вихідні сполуки й проміжні сполуки, наведені у кожній із вищевказаних формул реакцій, можуть бути піддані, за необхідності перед застосуванням у реакціях, захисту функціональної групи із відповідною захисною групою відомим способом, й зняття захисту захисної групи відомим способом після завершення реакції.

Додатково, сполуки у формі, у якій до вихідного матеріалу сполуки додають сольват (наприклад, гідрат, етанолат, тощо) й об'єкт сполуки наведеної у кожній із формул реакції,

15 включають у кожну з формул.

Сполука (1) згідно із даним винаходом включає стереоізомери й оптичні ізомери.

Вихідний матеріал сполук й об'єкт сполук, представлених кожною з формул реакції, може бути застосований у відповідній формі солі. Об'єкт сполук, одержаних на кожному з етапів, може бути застосований на наступному етапі без виділення.

Кожний з об'єктів сполук, одержаних згідно із вищевказаними формулами реакцій, може бути виділений й очищений від реакційної суміші, наприклад, після охолодження реакційної суміші, шляхом виконання процедури виділення, як от фільтрацією, концентрація, екстракція, тощо, щоб виділити сирий продукт реакції, й потім піддавання сирого продукту реакції загальній процедурі очищення, як от колонкова хроматографія, рекристалізація, тощо

Серед сполук за даним винаходом, ті, що мають основну групу, можуть легко утворювати солі зі звичайними фармацевтично прийнятними кислотами. Приклади таких кислот включають соляну кислоту, бромоводневу кислоту, азотну кислоту, сірну кислоту, фосфорну кислоту й інші неорганічні кислоти, метансульфонову кислоту, р-толуолсульфонову кислоту, оцтову кислоту, лимонну кислоту, виннокам'яну кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, яблучну

25 кислоту, молочну кислоту й інші органічні кислоти, тощо.

Серед сполук за даним винаходом, ті, що мають кислотну групу, можуть легко утворювати солі шляхом реакції з фармацевтично прийнятними основними сполуками. Приклади таких основних сполук включають гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, карбонат натрію, карбонат калію, гідрогенкарбонат натрію, гідрогенкарбонат калію, тощо.

У сполуці за даним винаходом, один або більше атомів може бути заміщений одним або більше ізотопними атомами. Приклади ізотопних атомів включають дейтерій ( $^2\text{H}$ ), тритій ( $^3\text{H}$ ),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ , тощо.

Далі наведене роз'яснення фармацевтичних препаратів, що містять сполуку за даним винаходом у якості діючого інгредієнта.

Такі фармацевтичні preparations одержують шляхом перетворення сполуки за даним винаходом у корисні фармацевтичні препарати, використовуючи звичайно застосовувані розбавники або наповнювачі, як от наповнюючі речовини, технічні наповнювачі, зв'язувачі, зволожуючі засоби, дезінтегранти, поверхнево-активні речовини, змащувачі, тощо.

Форма таких фармацевтичних препаратів може бути обрана з-поміж різних форм згідно із завданням терапії. Типові приклади включають таблетки, пілюлі, порошки, розчини, суспензії, емульсії, гранули, капсули, суппозиторії, ін'єкції (розчини, суспензії, тощо) й тому подібні.

Утворюючи таблетки, можуть бути застосовані будь-які різні відомі носії, включаючи, наприклад, лактозу, білий цукор, натрій хлорид, глюкозу, сечовину, крохмаль, кальцій карбонат, каолін, кристалічну целюлозу й інші наповнювачі; воду, етанол, пропанол, простий сироп, розчиним глюкози, розчини крохмалю, розчини желатину, карбоксиметилцелюлозу, шеллак, метилцелюлозу, калій фосфат, полівінілпірролідон й інші зв'язувачі; сухий крохмаль, натрій альгінат, порошок агару, порошок ламінаран, гідрогенкарбонат натрію, кальцій карбонат, естери аліфатичних кислот поліоксиетиленсорбітану, натрій лаурилсульфат, стеаринової кислоти моногліцерид, крохмаль, лактозу й інші дезінтегранти; білий цукор, стеарин, масло какао, гідрогеновані олії й інші пригнічувачі дезінтеграції; чвертинна основа амонію, натрій лаурил сульфат й інші промотори абсорбції; гліцерин, крохмаль й інші зволожуючі засоби; крохмаль, лактозу, каолін, бентоніт, коллоїдна кремнієва кислота й інші абсорбенти; очищений тальк, стеарати, порошок борної кислоти, поліетилен гліколь й інші змащувачі; тощо.

Такі таблетки можуть бути покриті звичайними матеріалами для покриття, за потреби, щоб приготувати, наприклад, покриті цукром таблетки, покриті желатином таблетки, таблетки з

60

кишково-розчинюваним покриттям, покриті плівкою таблетки, дво- або мультишарові таблетки, тощо.

Утворюючи пілюлі, можуть бути застосовані будь-які різні відомі носії, включаючи, наприклад, глюкозу, лактозу, крохмаль, масло какао, гідрогеновані рослинні олії, каолін, тальк й інші наповнювачі; порошку гуміарабік, порошку трагактант, желатин, етанол й інші зв'язувачі; ламінаран, агар й інші дезінтегранти; тощо.

Утворюючи супозиторії, можуть бути застосовані будь-які різні відомі носії, включаючи, наприклад, поліетилен гліколь, масло какао, вищі спирти, естери вищих спиртів, желатин, напівсинтетичні гліцерида, тощо.

Утворюючи ін'єкції, розчин, емульсію або суспензію стерилізують й переважно роблять ізотонічною з кров'ю. Можуть бути застосовані будь-які різні відомі розбавники для одержання розчину, емульсії або суспензії. Приклади таких розбавників включають воду, етанол, пропилен гліколь, етоксильований ізостеариловий спирт, поліоксильований ізостеариловий спирт, естери аліфатичних кислот поліоксиетилен сорбітану, тощо. У цьому випадку, фармацевтичний препарат може містити натрій хлорид, глюкозу або гліцерин у кількості, достатній для одержання ізотонічного розчину, й може містити звичайні солюбілізатори, буферні речовини, анальгетичні засоби, тощо, й далі, за необхідності, барвники, консерванти, смакові добавки, підсолоджуючі засоби, тощо, й/або інші медикаменти.

Пропорція сполуки за даним винаходом у фармацевтичному препараті не обмежена й може бути легко обрана з-поміж широкого ряду. Звичайно є переважним, що фармацевтична preparation містить сполуку за даним винаходом у пропорції від 1 до 70 мас. %.

Шлях введення фармацевтичної preparation згідно із даним винаходом не обмежений, й preparation може бути введена шляхом, придатним для формування of the preparation, віку й статі пацієнта, стану захворювання, й інших умов. Наприклад, таблетки, пілюлі, розчини, суспензії, емульсії, гранули й капсули вводять орально. Ін'єкції вводять інтравенозно окремо або у суміші зі звичайними ін'єкційними трансфузіями як от розчини глюкози, розчини аміно кислот або тому подібні, або вводять окремо внутрішньом'язово, внутрішньошкірно, підшкірно або внутрішньобрюшинно, за бажанням. Супозиторії вводять ректально.

Дозування фармацевтичної preparation зручно обирають відповідно до способу застосування, віку й статі пацієнта, серйозності захворювання, й інших умов, й звичайно 0.001-100 мг/кг ваги тіла/день, й переважно 0.001-50 мг/кг ваги тіла/день, у одиничних або розділених дозах.

Оскільки дозування залежить від різних умов, достатнім може бути дозування менше, ніж вищевказаний інтервал, або може бути необхідним дозування більше, ніж вищевказаний інтервал.

#### ПРИКЛАДИ

Нижче наводяться приклади виготовлення сполук, застосованих у винаході, які далі супроводжуються результатами фармакологічного тесту цих сполук.

##### Посилальний Приклад 1

Виготовлення трет-бутил {3-метокси-4-[(5-нітропіридин-2-іл)окси]феніл}карбамату  
Суміш 2-метокси-4-нітрофенол (3.22 г), ди-трет-бутил дикарбонат (4.16 г) й паладій на вуглєці (5% мас., 2.03 г) у EtOH (100 мл) перемішують при 40°C 5 годин у атмосфері водню. Суміш фільтрують крізь пластину целіту й фільтрат концентрують при зниженому тиску даючи на виході коричневу олію. Олію розчиняють у DMF (80 мл). До розчину додають 2-хлор-5-нітропіридин (3.02 г) й карбонат калію (3.95 г). Після перемішування при кімнатній температурі 1 годину й 50°C 3 години, суміш фільтрують крізь пластину целіту й фільтрат концентрують при зниженому тиску. Осад розбавляють у AcOEt й воді, й екстрагують з AcOEt. Органічний шар промивають з водою, насиченим водним NaCl, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> й концентрують при зниженому тиску. До осаду додають Et<sub>2</sub>O/ ацетон й суміш перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Одержану тверду частку збирають фільтрацією, й фільтрат очищують колонковою хроматографією на силікагелі (n-гексан/AcOEt = 9/1 - 3/1). Усе це поєднують щоб досягти цільової сполуки (5.44 г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.53 (9H, s), 3.76 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 7.43 (1H, s), 8.44 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 9.00-9.02 (1H, m).

##### Посилальний приклад 2

Виготовлення трет-бутил {3-метил-4-[(5-нітропіридин-2-іл)окси]феніл}карбамату

До розчину DMF (50 мл) трет-бутил (4-гідрокси-3-метилфеніл)карбамату (5.00 г) додають 2-хлор-5-нітропіридин (3.91 г) й карбонат калію (4.64 г). Після перемішування при 80°C 4 години, суміш концентрують при зниженому тиску. Осад розбавляють у AcOEt й воді, й екстрагують з

AcOEt. Органічні шари промивають з водою, насиченим водним NaCl, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> й концентрують при зниженому тиску. До осаду додають Et<sub>2</sub>O й суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години. Одержану тверду частку збирають фільтрацією щоб одержати цільову сполуку (6.04 г) у вигляді коричневого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.52 (9H, s), 2.12 (3H, s), 6.49 (1H, brs), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.39 (1H, s), 8.46 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 9.03 (1H, d, J = 2.9 Гц).

Посилальний приклад 3

Виготовлення трет-бутил {3-метокси-4-[(5-нітропіридин-2-іл)окси]феніл}метилкарбамату

До розчину DMF (80 мл) трет-бутил {3-метокси-4-[(5-нітропіридин-2-іл)окси]феніл}карбамату (4.42 г) додають NaNH (60% у олії, 0.51 г) при 0°C. Після перемішування при 0°C 10 хвил, додають йодметан (1.91 г) й суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Суміш занурюють у крижану воду й екстрагують з AcOEt. Органічний шар промивають з водою, насиченим водним NaCl й сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник видаляють при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку (4.80 г) як коричневу олію.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49 (9H, s), 3.30 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Гц), 6.96-7.05 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.5 Гц), 8.45 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Гц), 9.02 (1H, d, J = 2.4 Гц).

Наступні сполуки одержують практично таким самим чином, як у Посилальному прикладі 3, застосовуючи відповідні вихідні матеріали.

Посилальний приклад 4

трет-Бутил {3-фтор-4-[(5-нітропіридин-2-іл)окси]феніл}метилкарбамат

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49 (9H, s), 3.30 (3H, s), 7.07-7.24 (4H, m), 8.51 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Гц), 9.01 (1H, d, J = 2.7 Гц).

Посилальний приклад 5

Виготовлення трет-бутил метил{3-метил-4-[(5-нітропіридин-2-іл)окси]феніл}карбамату

До DMF (50 мл) суспензії NaNH (60% у олії, 640 мг) додають трет-бутил {3-метил-4-[(5-нітропіридин-2-іл)окси]феніл}карбамат (5.00 г) при 0°C. Після перемішування при 0°C 10 хвил, додають йодметан (3.08 г) й суміш перемішують 3 години. Суміш занурюють у крижану воду й екстрагують з AcOEt. Органічний шар промивають з водою, насиченим водним NaCl й сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (n-гептан/AcOEt = 6/1 to 1/1) щоб одержати цільову сполуку (4.35 г) у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (9H, s), 2.14 (3H, s), 3.28 (3H, s), 7.01 (1H, dd, J = 9.2, 0.6 Гц), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Гц), 7.15 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Гц), 7.18-7.23 (1H, br m), 8.47 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Гц), 9.04 (1H, dd, J = 2.7, 0.5 Гц).

Посилальний приклад 6

Виготовлення трет-бутил метил {4-[(5-нітропіридин-2-іл)окси]феніл}карбамату

До THF (30 мл) суспензії NaNH (60% у олії, 1.22 г) додають трет-бутил {4-[(5-нітропіридин-2-іл)окси]феніл}карбамат (7.77 г) при 0°C. Після перемішування при 0°C 10 хвил, додають йодметан (4.33 г) й суміш перемішують при кімнатній температурі 3 години. Суміш занурюють у крижану воду й екстрагують з AcOEt. Органічний шар промивають з водою, насиченим водним NaCl й сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник видаляють при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (n-гексан/AcOEt = 2/1) щоб одержати цільову сполуку (6.30 г) у вигляді блідо-жовтої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (9H, s), 3.30 (3H, s), 7.03 (1H, dd, J = 9.0, 0.5 Гц), 7.11-7.13 (2H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Гц), 9.05 (1H, d, J = 2.7 Гц).

Посилальний приклад 7

Виготовлення трет-бутил {4-[(5-амінопіридин-2-іл)окси]-3-метоксифеніл}метилкарбамату

Суміш трет-бутил {3-метокси-4-[(5-нітропіридин-2-іл)окси]феніл}метилкарбамату (4.80 г) й паладію на вуглеці (5% мас., 1.36 г) у EtOH (100 мл) перемішують при 40°C 2 години у атмосфері водню. Суміш фільтрують крізь пластину целіту й фільтрат концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (n-гексан/AcOEt = 3/2 to 3/7) щоб одержати цільову сполуку (3.58 г) у вигляді жовтої олії.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 3.26 (3H, s), 3.46 (2H, brs), 3.77 (3H, s), 6.73-6.82 (2H, m), 6.88-6.93 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Гц), 7.07 (1H, dd, J = 8.5, 2.9 Гц), 7.66 (1H, d, J = 2.9 Гц).

Посилальний приклад 8

Виготовлення трет-бутил {4-[(5-амінопіридин-2-іл)окси]-3-метилфеніл}метилкарбамату

Суміш трет-бутил метил{3-метил-4-[(5-нітропіридин-2-іл)окси]феніл}карбамату (4.35 г) й паладію на вуглеці (10% мас., 620 мг) у AcOEt (80 мл) перемішують при 45°C 3 години у атмосфері водню. Суміш фільтрують крізь пластину целіту й фільтрат концентрують при

зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (n-гептан/АсОEt = 1/1 to 3/7) щоб одержати цільову сполуку (3.55 г) у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 2.19 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.52 (2H, brs), 6.68 (1H, d, J = 8.5 Гц), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.02 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Гц), 7.05 (1H, dd, J = 8.5, 2.9 Гц), 7.08-7.13 (1H, br m), 7.68 (1H, d, J = 2.9 Гц).

Посилальний приклад 9

Виготовлення трет-бутил {4-[(5-амінопіридин-2-іл)окси]феніл}метилкарбамату

Суміш трет-бутил метил{4-[(5-нітропіридин-2-іл)окси]феніл}карбамату (3.28 г) й паладій на вуглеці (10% мас., 328 мг) у EtOH (30 мл) перемішують при 50°C 4 годин у атмосфері водню. Суміш фільтрують крізь пластину целіту й фільтрат концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (n-гексан/АсОEt = 2/1) щоб одержати цільову сполуку (2.79 г) у вигляді біло-жовтої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 3.24 (3H, s), 3.54 (2H, brs), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Гц), 6.99-7.02 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.5, 2.9 Гц), 7.17-7.19 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.9 Гц).

Посилальний приклад 10

Виготовлення трет-бутил {4-[(5-амінопіридин-2-іл)окси]-3-фторфеніл}метилкарбамату

Розчин трет-бутил {3-фтор-4-[(5-нітропіридин-2-іл)окси]феніл}метилкарбамату (2.79 г) у EtOH (57 мл) продувають з аргонном потім обробляють з платиною на вуглеці (5% мас.%, підтримка - активований вуглець, вологий, тип Degussa F101 ra/w) (0.6 г). Реакційну суміш потім поміщають у Н<sub>2</sub> атмосферу й ретельно перемішують при 40°C 2 год. Реакційну суміш фільтрують крізь пластину целіту, фільтрат концентрують при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку у вигляді білого порошку (2.59 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 3.25 (3H, s), 3.48 (2H, brs), 6.82 (1H, d, J = 8.7 Гц), 6.98-7.03 (1H, m), 7.07-7.15 (3H, m), 7.64 (1H, dd, J = 3.1, 0.6 Гц).

Посилальний приклад 11

Виготовлення трет-бутил [3-фтор-4-({5-[(4-феноксibenзоїл)аміно]піридин-2-іл)окси]феніл}метилкарбамату

До АсОEt (12 мл) розчину трет-бутил {4-[(5-амінопіридин-2-іл)окси]-3-фторфеніл}метилкарбамату (0.5 г) й триетиламіну (0.36 мл) додають АсОEt (5 мл) розчину 4-феноксibenзоїл хлориду (390 мг) при 0°C, потім одержану суміш перемішують при 0°C 10 хвил. Одержану тверду частку розділяють й промивають Н<sub>2</sub>О й Et<sub>2</sub>О даючи на виході цільову сполуку у вигляді білого порошку (0.53 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (9H, s), 3.27 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.03-7.23 (6H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Гц), 7.36-7.43 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.8 Гц), 8.19 (1H, d, J = 2.2 Гц), 8.22 (1H, dd, J = 8.7, 2.8 Гц).

Наступні сполуки одержують по суті таким чином, як у Посилальному прикладі 11, застосовуючи відповідні вихідні матеріали.

Посилальний приклад 12

трет-Бутил [4-({5-[(біфеніл-4-ілкарбоніл)аміно]піридин-2-іл)окси]-3-фторфеніл}метилкарбамат

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (9H, s), 3.27 (3H, s), 7.03-7.08 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.14 (1H, d, J = 11.7 Гц), 7.17 (1H, t, J = 8.7 Гц), 7.38-7.52 (3H, m), 7.61-7.65 (2H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.5 Гц), 7.87 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 8.5 Гц), 8.23 (1H, d, J = 2.2 Гц), 8.27 (1H, dd, J = 8.7, 2.8 Гц).

Посилальний приклад 13

трет-Бутил [3-фтор-4-({5-[(4-(трифторметил)бензоїл)аміно]піридин-2-іл)окси]феніл}метилкарбамат

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (9H, s), 3.26 (3H, s), 6.96-7.18 (4H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.1 Гц), 7.97 (2H, d, J = 8.1 Гц), 8.15 (1H, s), 8.20 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Гц), 8.22 (1H, s).

Посилальний приклад 14

трет-Бутил [3-фтор-4-({5-[(2-фтор-4-(трифторметил)бензоїл)аміно]піридин-2-іл)окси]феніл}метилкарбамат

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (9H, s), 3.28 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 9.0 Гц), 7.07 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 10.0 Гц), 7.18 (1H, t, J = 8.7 Гц), 7.49 (1H, d, J = 11.7 Гц), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Гц), 8.21 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Гц), 8.27 (1H, d, J = 2.7 Гц), 8.28-8.38 (2H, m).

Посилальний приклад 15

трет-Бутил [3-фтор-4-({5-[(2,3,4-трифторбензоїл)аміно]піридин-2-іл)окси]феніл}метилкарбамат

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (9H, s), 3.28 (3H, s), 7.03-7.08 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 9.0 Гц), 7.12-7.21 (3H, m), 7.89-7.99 (1H, m), 8.11-8.18 (1H, m), 8.17 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Гц), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Гц).

Посилальний приклад 16

трет-Бутил метил[3-метил-4-({5-[(4-феноксibenзоїл)аміно]піридин-2-іл}окси)феніл]карбамат

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47 (9H, s), 2.17 (3H, s), 3.26 (3H, s), 6.88 (1H, dd, J = 8.8, 0.8 Гц), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Гц), 7.03-7.09 (5H, m), 7.12-7.16 (1H, br m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.84-7.86 (3H, m), 8.18-8.22 (2H, m).

Посилальний приклад 17

трет-Бутил

[4-({5-[(біфеніл-4-ілкарбоніл)аміно]піридин-2-іл}окси)-3-

метилфеніл]метилкарбамат

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47 (9H, s), 2.17 (3H, s), 3.26 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 9.0 Гц), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Гц), 7.08 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Гц), 7.12-7.17 (1H, br m), 7.40-7.42 (1H, m), 7.46-7.50 (2H, m), 7.62-7.64 (2H, m), 7.70-7.72 (2H, m), 7.94-7.97 (2H, m), 7.97-8.00 (1H, br m), 8.22-8.26 (2H, m).

Посилальний приклад 18

Виготовлення трет-бутил метил{3-метил-4-[(5-[(4-(трифторметил)бензоїл)аміно] піридин-2-іл)окси]феніл}карбамату

До розчину AcOEt (15 мл) трет-бутил {4-[(5-амінопіридин-2-іл)окси]-3-метилфеніл}метилкарбамату (0.5 г) й Et<sub>3</sub>N (0.32 мл) повільно додають 4-(трифторметил)бензоїл хлорид (237 мл) при 0°C, потім одержану суміш перемішують при кімнатній температурі 30 хвил. До розчину додають AcOEt (10 мл) й воду (10 мл), суміш екстрагують з AcOEt. Органічний шар промивають з насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> й насиченим водним NaCl, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, й концентрують при зниженому тиску. Після додавання гексану (20 мл), розчин енергійно перемішують. Одержану тверду частку збирають, одержуючи цільову сполуку (700 мг) у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47 (9H, s), 2.13 (3H, s), 3.24 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.95 (1H, d, J = 8.5 Гц), 7.01-7.08 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.1 Гц), 7.98 (2H, d, J = 7.8 Гц), 8.06-8.31 (1H, br m), 8.17 (1H, d, J = 8.8 Гц), 8.26 (1H, d, J = 2.7 Гц).

Наступні сполуки одержують по суті таким чином, як у Посилальному прикладі 18, застосовуючи відповідні вихідні матеріали.

Посилальний приклад 19

трет-Бутил

{4-[(5-[(2-фтор-4-(трифторметил)бензоїл)аміно]піридин-2-іл)окси]-3-

метилфеніл}метилкарбамат

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47 (9H, s), 2.18 (3H, s), 3.27 (3H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Гц), 7.10 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Гц), 7.13-7.19 (1H, br m), 7.49 (1H, d, J = 11.7 Гц), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Гц), 8.18 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Гц), 8.29-8.36 (3H, m).

Посилальний приклад 20

трет-Бутил метил[4-({5-[(4-феноксibenзоїл)аміно]піридин-2-іл}окси)феніл]карбамат

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 3.26 (3H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.03-7.09 (6H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.84-7.87 (3H, m), 8.21 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Гц), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Гц).

Посилальний приклад 21

трет-Бутил [4-({5-[(біфеніл-4-ілкарбоніл)аміно]піридин-2-іл}окси)феніл]метилкарбамат

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 3.26 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.07-7.10 (2H, m), 7.23-7.25 (2H, m), 7.40-7.42 (1H, m), 7.46-7.50 (2H, m), 7.62-7.64 (2H, m), 7.71-7.73 (2H, m), 7.95-7.97 (3H, m), 8.26 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Гц), 8.30 (1H, d, J = 2.6 Гц).

Приклад 1

Виготовлення N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)фенокси]піридин-3-іл}-4-феноксibenзамід

трет-Бутил [3-фтор-4-({5-[(4-феноксibenзоїл)аміно]піридин-2-іл}окси)феніл]метилкарбамат (0.53 г) розчиняють у TFA (4 мл) й перемішують при кімнатній температурі 5 хвил. Суміш випарюють при зниженому тиску й осад розчиняють у AcOEt. Додають крижаний 5 M NaOH, щоб довести рН до 12, й суміш екстрагують з AcOEt. Органічний шар промивають з водою й насиченим водним NaCl, сушать над безводним MgSO<sub>4</sub>, й концентрують при зниженому тиску. Осад розчиняють у Et<sub>2</sub>O, й розчин перемішують 1 день. Одержану тверду частку збирають й промивають Et<sub>2</sub>O, даючи на виході цільову сполуку у вигляді білого порошку (0.29 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.83 (3H, s), 3.78 (1H, brs), 6.35-6.44 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 9.3 Гц), 6.99-7.09 (5H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 8.9 Гц), 8.16-8.23 (2H, m).

Наступні сполуки одержують по суті таким чином, як у Прикладі 1, застосовуючи відповідні вихідні матеріали.

Приклад 2

N-{6-[2-Фтор-4-(метиламіно)фенокси]піридин-3-іл}біфеніл-4-карбоксамід

mp: 190.0-190.5°C (дек.)

## Приклад 3

N-{6-[2-Фтор-4-(метиламіно)фенокси]піридин-3-іл}-4-(трифторметил)бензамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.82 (3H, s), 6.32-6.46 (2H, m), 6.91-7.06 (2H, m), 7.74 (2H, d, J = 8.1 Гц), 7.89 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.1 Гц), 8.19 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Гц), 8.20 (1H, s).

## 5 Приклад 4

2-Фтор-N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)фенокси]піридин-3-іл}-4-(трифторметил)бензамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.83 (3H, d, J = 5.1 Гц), 3.80 (1H, d, J = 4.9 Гц), 6.36-6.46 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.03 (1H, t, J = 8.7 Гц), 7.49 (1H, d, J = 11.7 Гц), 7.60 (1H, d, J = 7.3 Гц), 8.17 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Гц), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Гц), 8.27-8.35 (2H, m).

## 10 Приклад 5

2,3,4-Трифтор-N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)фенокси]піридин-3-іл}бензамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.83 (3H, s), 3.81 (1H, brs), 6.35-6.45 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Гц), 7.03 (1H, t, J = 8.7 Гц), 7.10-7.19 (1H, m), 7.88-7.98 (1H, m), 8.12 (1H, brs), 8.13 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Гц), 8.24 (1H, d, J = 2.7 Гц).

## 15 Приклад 6

N-{6-[2-Метил-4-(метиламіно)фенокси]піридин-3-іл}-4-феноксибензамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.10 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.63 (1H, brs), 6.47 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Гц), -6.50 (1H, d, J = 2.4 Гц), 6.82 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Гц), 7.03-7.08 (4H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.79 (1H, brs), 7.83-7.85 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Гц), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Гц).

## 20 Приклад 7

N-{6-[2-Метил-4-(метиламіно)фенокси]піридин-3-іл}біфеніл-4-карбоксамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.11 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.63 (1H, brs), 6.47 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Гц), 6.50 (1H, d, J = 2.8 Гц), 6.83 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Гц), 7.39-7.41 (1H, m), 7.46-7.49 (2H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 7.69-7.71 (2H, m), 7.91 (1H, brs), 7.92-7.95 (2H, m), 8.19 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Гц), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Гц).

## 25 Приклад 8

N-{6-[2-Метил-4-(метиламіно)фенокси]піридин-3-іл}-4-(трифторметил)бензамід

Виготовлення

N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)фенокси]піридин-3-іл}-4-(трифторметил)бензаміду

До розчину трет-бутил метил{3-метил-4-[(5-{[4-(трифторметил)бензоїл] аміно}піридин-2-іл)окси]феніл}карбамату (0.60 г) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) додають TFA (3.32 мл) трьома порціями при 0°C. Після перемішування при 0°C 30 хвил, суміш випарюють при зниженому тиску й осад розчиняють у AcOEt. Додають крижаний 2 M NaOH (10 мл), суміш екстрагують з AcOEt.

35 Органічний шар промивають з водою й насиченим водним NaCl, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, й концентрують при зниженому тиску. Після додавання Et<sub>2</sub>O (20 мл), розчин енергійно перемішують. Одержану тверду частку збирають й тверду частку рекристалізують від Et<sub>2</sub>O/AcOEt/Гексан, щоб одержати цільову сполуку (0.44 г) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.09 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.64 (1H, s), 6.46 (1H, dd, J = 8.5, 2.9 Гц), 6.49 (1H, d, J = 2.9 Гц), 6.83 (1H, d, J = 9.0 Гц), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Гц), 7.74 (2H, d, J = 8.1 Гц), 7.92-8.01 (3H, m), 8.14 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Гц), 8.21 (1H, d, J = 2.7 Гц).

Наступні сполуки одержують по суті таким чином, як у Прикладі 8, застосовуючи відповідні вихідні матеріали.

## Приклад 9

2-Фтор-N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)фенокси]піридин-3-іл}-4-(трифторметил)бензамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.11 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.65 (1H, brs), 6.48 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Гц), 6.51 (1H, d, J = 2.4 Гц), 6.84 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Гц), 7.48 (1H, d, J = 11.7 Гц), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Гц), 8.13 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Гц), 8.27-8.34 (3H, m).

## Приклад 10

N-{6-[4-(Метиламіно)фенокси]піридин-3-іл}-4-феноксибензамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.84 (3H, s), 6.61-6.64 (2H, m), 6.86 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.96-6.99 (2H, m), 7.03-7.07 (4H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.80 (1H, brs), 7.83-7.85 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Гц), 8.20 (1H, d, J = 2.8 Гц).

## Приклад 11

N-{6-[4-(Метиламіно)фенокси]піридин-3-іл}біфеніл-4-карбоксамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.84 (3H, s), 6.62-6.64 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.98-6.99 (2H, m), 7.40-7.41 (1H, m), 7.46-7.49 (2H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 7.69-7.71 (2H, m), 7.90 (1H, brs), 7.93-7.95 (2H, m), 8.19 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Гц), 8.24 (1H, d, J = 2.6 Гц).

## Приклад 12

Виготовлення

N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)фенокси]піридин-3-іл}-4-



(трифторметил)бензаміду

До розчину AcOEt (10 мл) трет-бутил {4-[(5-амінопіридин-2-іл)окси]-3-метоксифеніл}метилкарбамату (0.60 г) й триетиламіну (0.26 г) додають 4-(трифторметил)бензоїл хлорид (0.38 г) при 0°C. Суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Суміш занурюють у воду й екстрагують з AcOEt. Органічний шар промивають з водою, насиченим водним NaCl, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> й концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією (n-гексан/AcOEt = 9/1 до 7/3) даючи на виході жовтий аморфний порошок. Порошок розчиняють у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл), потім додають TFA (1 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 2 години. Після видалення розчинника при зниженому тиску, осад занурюють into насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> й екстрагують з AcOEt. Органічний шар промивають з водою, насиченим водним NaCl, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> й концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі (n-гексан/AcOEt = 7/3 до 3/7), щоб одержати цільову сполуку (0.42 г) у вигляді безбарвної олії.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.84 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.20 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Гц), 6.25 (1H, d, J = 2.7 Гц), 6.89 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.95 (1H, d, J = 8.3 Гц), 7.74 (2H, d, J = 8.3 Гц), 7.94-8.02 (3H, m), 8.11-8.22 (2H, m).

Наступні сполуки одержують по суті таким чином, як у Прикладі 12, використовуючи відповідні вихідні матеріали.

Приклад 13

N-{6-[2-Метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.84 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.74 (1H, s), 6.18-6.27 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.94-6.98 (1H, m), 7.01-7.09 (4H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.72-7.87 (3H, m), 8.11-8.18 (2H, m).

Приклад 14

N-{6-[2-Метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]біфеніл-4-карбоксамід

mp: 161.4-161.8°C

Приклад 15

2-Фтор-N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.86 (3H, s), 3.65-3.85 (1H, brm), 3.75 (3H, s), 6.22 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Гц), 6.28 (1H, d, J = 2.4 Гц), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.97 (1H, d, J = 8.5 Гц), 7.48 (1H, d, J = 11.7 Гц), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Гц), 8.12 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Гц), 8.24-8.35 (3H, m).

Приклад 16

2,3,4-Трифтор-N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.86 (3H, s), 3.68-3.78 (4H, m), 6.22 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Гц), 6.27 (1H, d, J = 2.4 Гц), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.97 (1H, d, J = 8.5 Гц), 7.10-7.19 (1H, m), 7.89-7.97 (1H, m), 8.06-8.16 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 2.7 Гц).

Приклад 17

2,3,4-Трифтор-N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.11 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.57-3.72 (1H, m), 6.48 (1H, dd, J = 8.5, 2.9 Гц), 6.51 (1H, d, J = 2.9 Гц), 6.83 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.90 (1H, d, J = 8.5 Гц), 7.10-7.19 (1H, m), 7.87-7.96 (1H, m), 8.07-8.12 (1H, m), 8.12-8.21 (1H, m), 8.23-8.28 (1H, m).

Приклад 18

N-{6-[4-(Метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.84 (3H, s), 6.61-6.63 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.94-6.97 (2H, m), 7.73-7.75 (2H, m), 7.97-7.99 (2H, m), 8.04 (1H, brs), 8.14 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Гц), 8.23 (1H, d, J = 2.6 Гц).

Приклад 19

2-Фтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензамід

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.85 (3H, s), 3.70 (1H, brs), 6.63-6.65 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Гц), 6.98-7.00 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 12.0 Гц), 7.60 (1H, dd, J = 8.3, 1.0 Гц), 8.14 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Гц), 8.28-8.34 (3H, m).

Приклад 20

2,3,4-Трифтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензамід

Виготовлення 2,3,4-трифтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду

До розчину AcOEt (10 мл) трет-бутил {4-[(5-амінопіридин-2-іл)окси]феніл}метилкарбамату (0.50 г) й триетиламіну (0.32 г) додають 2,3,4-трифторбензоїл хлорид (0.37 г) при 0°C. Суміш перемішують при кімнатній температурі 1 годину. Суміш занурюють у воду й екстрагують з AcOEt. Органічний шар промивають з водою, насиченим водним NaCl, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> й концентрують при зниженому тиску. Осад розчиняють у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл), потім додають TFA (3 мл). Після перемішування при кімнатній температурі 2 години, суміш занурюють into

насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  й екстрагують з  $\text{AcOEt}$ . Органічний шар промивають з водою, насиченим водним  $\text{NaCl}$ , сушать над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  й концентрують при зниженому тиску. Осад очищують колонковою хроматографією на силікагелі ( $n$ -гексан/ $\text{AcOEt}$  = 2/1) щоб одержати цільову сполуку (0.55 г) у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.84 (3H, s), 3.71 (1H, brs), 6.62-6.65 (2H, m), 6.87 (1H, d,  $J$  = 8.8 Гц), 6.97-6.99 (2H, m), 7.11-7.18 (1H, m), 7.89-7.95 (1H, m), 8.10 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.7 Гц), 8.14-8.17 (1H, br m), 8.27 (1H, d,  $J$  = 2.7 Гц).

Приклад 21

Виготовлення  $\text{N}$ -{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзамід

гідрохлориду

До  $\text{EtOH}$  (7 мл) розчину  $\text{N}$ -{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзаміду (0.34 г) додають 6 М  $\text{HCl}$  (0.14 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Одержану суміш перемішують при  $0^\circ\text{C}$ . Одержану тверду частку рекристалізують із  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  даючи на виході цільову сполуку у вигляді білого порошку (0.28 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.76 (3H, s), 6.60-6.69 (1H, m), 6.70-6.80 (1H, m), 7.06 (1H, d,  $J$  = 8.8 Гц), 7.08-7.17 (5H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.43-7.49 (2H, m), 8.01 (2H, d,  $J$  = 9.4 Гц), 8.18 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.7 Гц), 8.41 (1H, d,  $J$  = 2.2 Гц), 10.35 (1H, s).

Наступні сполуки одержують по суті таким чином, як у Прикладі 21, використовуючи відповідні вихідні матеріали.

Приклад 22

2-Фтор- $\text{N}$ -{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензамід

гідрохлорид

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.77 (3H, s), 6.66-6.76 (1H, m), 6.77-6.88 (1H, m), 7.10 (1H, d,  $J$  = 9.0 Гц), 7.17 (1H, t,  $J$  = 8.9 Гц), 7.75 (1H, d,  $J$  = 8.3 Гц), 7.87-7.95 (2H, m), 8.17 (1H, dd,  $J$  = 9.0, 2.7 Гц), 8.38 (1H, d,  $J$  = 2.4 Гц), 10.78 (1H, s).

Приклад 23

2,3,4-Трифтор- $\text{N}$ -{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензамід гідрохлорид

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.78 (3H, s), 6.70-6.81 (1H, m), 6.82-6.94 (1H, m), 7.10 (1H, d,  $J$  = 9.0 Гц), 7.19 (1H, t,  $J$  = 8.8 Гц), 7.44-7.54 (1H, m), 7.56-7.65 (1H, m), 8.16 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.7 Гц), 8.37 (1H, d,  $J$  = 2.4 Гц), 10.70 (1H, s).

Приклад 24

Виготовлення  $\text{N}$ -{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензамід гідрохлориду

До розчину  $\text{EtOH}$  (3 мл)  $\text{N}$ -{6-[2-Метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду (0.30 г) додають 6 М водний  $\text{HCl}$  (0.13 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Одержану суміш перемішують при  $0^\circ\text{C}$ . Одержану тверду частку рекристалізують із  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ , даючи цільову сполуку у вигляді білого порошку (0.20 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.14 (3H, s), 2.91 (3H, s), 7.11 (1H, d,  $J$  = 9.0 Гц), 7.17 (1H, d,  $J$  = 8.5 Гц), 7.32 (1H, dd,  $J$  = 8.5, 2.4 Гц), 7.36-7.43 (1H, m), 7.93 (2H, d,  $J$  = 8.3 Гц), 8.19 (2H, d,  $J$  = 8.1 Гц), 8.25 (1H, dd,  $J$  = 8.9, 2.8 Гц), 8.48 (1H, d,  $J$  = 2.4 Гц), 10.71 (1H, s).

Наступні сполуки одержують по суті таким чином, як у Прикладі 24, використовуючи відповідні вихідні матеріали.

Приклад 25

2,3,4-Трифтор- $\text{N}$ -{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензамід гідрохлорид

mp: 222.9-225.4 $^\circ\text{C}$  (dec.)

Приклад 26

$\text{N}$ -{6-[2-Метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзамід гідрохлорид

mp: 202.2-202.3 $^\circ\text{C}$

Приклад 27

$\text{N}$ -{6-[2-Метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензамід

гідрохлорид

mp: 217.6-218.2 $^\circ\text{C}$

Приклад 28

2-Фтор- $\text{N}$ -{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензамід

гідрохлорид

mp: 197.0-198.1 $^\circ\text{C}$

Приклад 29

2,3,4-Трифтор- $\text{N}$ -{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензамід гідрохлорид

mp: 207.1-209.8 $^\circ\text{C}$

Приклад 30

N-{6-[4-(Метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензамід гідрохлорид  
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.90 (3H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.23-7.24 (2H, m), 7.42-7.44 (2H, m), 7.92-7.94 (2H, m), 8.18-8.20 (2H, m), 8.26 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Гц), 8.54 (1H, d, J = 2.6 Гц), 10.73 (1H, s).

5 Приклад 31

2-Фтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензамід гідрохлорид  
<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.89 (3H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.20-7.22 (2H, m), 7.37-7.39 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Гц), 7.90-7.94 (2H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Гц), 8.46 (1H, d, J = 2.6 Гц), 10.83 (1H, s).

10 Приклад 32

Виготовлення 2,3,4-трифтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензамід гідрохлориду (1:1)

До розчину EtOH (10 мл) 2,3,4-трифтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду (0.55 г) додають 6 М HCl (0.27 мл) при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі. Одержану тверду частку збирають фільтрацією, даючи на виході цільову сполуку у вигляді білого порошку (0.35 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.89 (3H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Гц), 7.20-7.23 (2H, m), 7.38-7.40 (2H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Гц), 8.45 (1H, d, J = 2.7 Гц), 10.75 (1H, s).

20 Наступні сполуки може бути одержана по суті таким чином, як у Прикладі 21, використовуючи відповідні вихідні матеріали.

Приклад 33

N-{6-[2-Фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]біфеніл-4-карбоксамід гідрохлорид

Приклад 34

25 N-{6-[2-Фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензамід гідрохлорид

Приклад 35

N-{6-[2-Метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзамід гідрохлорид

Приклад 36

N-{6-[2-Метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]біфеніл-4-карбоксамід гідрохлорид

30 Приклад 37

2-Фтор-N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензамід гідрохлорид

Приклад 38

N-{6-[4-(Метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзамід гідрохлорид

35 Приклад 39

N-{6-[4-(Метиламіно)феноксипіридин-3-іл]біфеніл-4-карбоксамід гідрохлорид

Приклад 40

N-{6-[2-Метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]біфеніл-4-карбоксамід гідрохлорид

Фармакологічний тест

40 Антипроліферативний ефект на ракові клітини (in vitro)

Пригнічення росту людських ракових клітин печінки (HuH-7) визначають за допомогою способу сульфородаміну В, основанийого на способі Skehan P. et al. (J Natl Cancer Inst. 1990 Jul 4; 82(13): 1107-12). У цьому дослідженні, HuH-7 клітини просіюють на DMEM середовищі, що містить 10% ембріональну бичачу сироватку у 96-чарунковій мікротарілці. Після 24-годинної інкубації при 37°C у присутності 5% диоксиду вуглецю, додають тестову сполуку й клітини інкубують іще 5 днів. Після інкубації, додають розчин трихлороцтової кислоти, щоб одержати кінцеву концентрацію 10% й клітинам дають відстоятися при 4°C 1 годину. Потім, клітини промивають з водою, щоб видалити середовище й трихлороцтову кислоту й сушать на повітрі. Висушені клітини зберігають при 4°C доки вони будуть протравлені сульфородаміном В. До кожної чарунки, додають 1% розчин оцтової кислоти, що містить 0.4% сульфородамін В й дають відстоятися від 20 до 30 хвилин при кімнатній температурі. Після видалення речовини, що сплила на поверхню, кожну чарунку промивають з 1% розчином оцтової кислоти, й додають 10 мМ розчин трис (трис-(гідроксиметил)амінометан) у процесі перемішування, щоб елювати барву, прийняту клітинами. Потім, визначають оптичну щільність вимірюванням довжини хвилі 492 нм й довідкову довжину хвилі 690 нм, й обчислюють різницю. Активність росту клітин у кожній чарунці обчислюють як величину, визначену відніманням OD у контрольній чарунці, що не містить клітин (різниця у поглинанні між 492 нм й 690 нм), від величини у тестовій чарунці.

50 50% пригнічуючу концентрацію (IC<sub>50</sub> (nM)) тестової сполуки визначають порівнянням активності росту клітин у чарунці, що містить тестову сполуку, з контрольною, що не містить тестову сполуку.

60

Результати наведені у Таблиці 2.

Таблиця 2

Тестова сполука	IC <sub>50</sub> (nM)
Сполука за Прикладом 2	108.0
Сполука за Прикладом 3	154.8
Сполука за Прикладом 6	78.5
Сполука за Прикладом 7	77.6
Сполука за Прикладом 9	70.4
Сполука за Прикладом 10	319.7
Сполука за Прикладом 11	310.9
Сполука за Прикладом 14	247.6
Сполука за Прикладом 21	136.0
Сполука за Прикладом 22	162.7
Сполука за Прикладом 23	752.6
Сполука за Прикладом 24	72.3
Сполука за Прикладом 25	484.7
Сполука за Прикладом 26	274.9
Сполука за Прикладом 27	303.8
Сполука за Прикладом 28	292.9
Сполука за Прикладом 30	274.7
Сполука за Прикладом 31	327.0

Тест метаболічної стабільності у мікротомах печінки

- 5 У цьому дослідженні, 222.5 мкл за 0.22 мг/мл мікросом печінки розподіляють до кожної пробірки, й туди додають 2.5 мкл за 100 мкМ тестової сполуки. Потім, 22.5 мкл цієї суміші порозчиняють у 500 мкл за ацетонітрилу, збагаченого IS як зразок 0 мін, й осад пре-інкубують при 37°C 5 хвил. Реакцію розпочинають додаванням 22.5 мкл 10 мМ NADH/NADPH, й після 10 й 20 хвил, 25 мкл реакційної суміші розділяють до 500 мкл збагаченим IS ацетонітрилом. Зразки центрифугують (5700 об/хвил, 4°C, 10 хвил), й речовину, що сплила на поверхню, аналізують за допомогою LC/MS/MS. Обчислюють відхилення лінійної регресії від залишкового процентного відношення логарифму у порівнянні з співвідношенням часу інкубації (-k<sub>e</sub>), й обчислюють власний кліренс (CL<sub>int</sub>) за допомогою наступного рівняння.

$$CL_{int} = k_e * \frac{\text{мклінкубація}}{\text{мг мікросоми}} * \frac{\text{мг мікросоми/г печінки}}{\text{г печінки/кг ваги тіла}}$$

- 15 Результати наведені у Таблиці 3.

Таблиця 3

Тестова сполука	CLint[μL/min/mg]
Сполука за Прикладом 2	<200
Сполука за Прикладом 3	<200
Сполука за Прикладом 6	<200
Сполука за Прикладом 7	<200
Сполука за Прикладом 9	<200
Сполука за Прикладом 14	<200
Сполука за Прикладом 22	<200
Сполука за Прикладом 24	<200
Сполука за Прикладом 25	<200
Сполука за Прикладом 26	<200
Сполука за Прикладом 27	<200
Сполука за Прикладом 28	<200
Сполука за Прикладом 30	<200
Сполука за Прикладом 31	<200

Тест стабільності

Для того, щоб оцінити стабільність сполук без виконання довгострокового тесту на

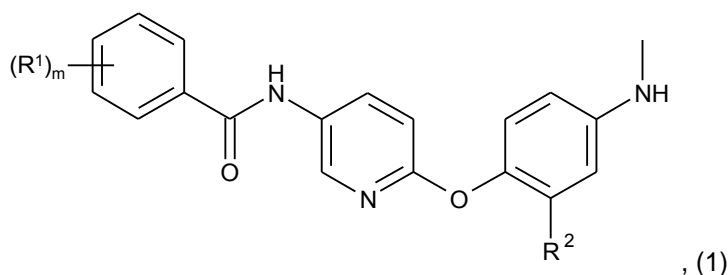
стабільність, стабільність розчинених сполук оцінюють за умов теплового й кислотного навантаження.

Біля 0.005 г тестової сполуки розчиняють у 50 мл мобільної фази, й цей розчин застосовують, як зразковий розчин. Розчини поміщують у коричневу скляну пляшку й зберігають при 70°C протягом тестового періоду. Тест з кожними 20 мкл зразкового розчину проводять у наступних зразкових пунктах, як необхідно за умов рідинної хроматографії згідно із наступними умовами. Остаточний коефіцієнт максимальної площі тестової сполуки (%) у загальній максимальній площі, визначеній у розчині, визначають способом автоматичного інтергування. Робочі умови є наступними. Детектор: фотометр ультрафіолетового поглинання (довжина хвилі: 254 нм); Колонка: колонка з нержавіючої сталі біля 4 мм внутрішнього діаметру й біля 15 см довжини, покрита октадецилсиланованим силікагелем для рідинної хроматографії (діаметр часток 5 ум); температура колонки: постійна температура біля 40°C.; Мобільна фаза: Суміш вода, ацетонітрил й трифтороцтова кислота (500:500:1); Рівень потоку: 1 мл/хвил.; час вимірювання: 25 хвилин; зразкові точки : день 0, день 1 й день 3. Остаточний коефіцієнт максимальної площі тестової сполуки (%) обчислюють наступним чином. Максимальна площа тестової сполуки / Загальна максимальна площа, визначена у розчині x 100.

Вищевказаним способом підтверджено, що деякі репрезентативні сполуки, як от за Прикладом 30, мають виняткову стабільність зберігання.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена наступною загальною формулою (1), або її сіль:



де  $R^1$  представляє атом галогену, арильну групу, арилоксигрупу або нижчу алкілну групу, вибірково заміщену одним або більше атомами галогену;

$R^2$  представляє атом водню, атом галогену, нижчу алкілну групу або нижчу алкоксигрупу; й m представляє ціле від 1 до 3;

за умови, що, коли m представляє 2 або 3,  $R^1$  є однакові або різні.

2. Сполука згідно із пунктом 1 або її сіль, де  $R^2$  представляє атом водню.

3. Сполука згідно із пунктом 1 або її сіль, де  $R^2$  представляє атом галогену.

4. Сполука згідно із пунктом 1 або її сіль, де  $R^2$  представляє нижчу алкілну групу.

5. Сполука згідно із пунктом 1 або її сіль, де  $R^2$  представляє нижчу алкоксигрупу.

6. Сполука згідно із пунктом 1 або її сіль, яка вибрана з групи, що складається з:

N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзаміду,

N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]біфеніл-4-карбоксаміду,

N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,

2-фтор-N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,

2,3,4-трифтор-N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду,

N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзаміду,

N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]біфеніл-4-карбоксаміду,

N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,

2-фтор-N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,

N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзаміду,

N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]біфеніл-4-карбоксаміду,

N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,

N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзаміду,

N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]біфеніл-4-карбоксаміду,

2-фтор-N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,

2,3,4-трифтор-N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду,

2,3,4-трифтор-N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду,

N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,  
2-фтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду й  
2,3,4-трифтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду.

7. Сполука згідно із пунктом 1, яка вибрана з групи, що складається з:

- 5 N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзаміду,  
N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]біфеніл-4-карбоксаміду,  
N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,  
2-фтор-N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,  
2,3,4-трифтор-N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду,
  - 10 N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзаміду,  
N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]біфеніл-4-карбоксаміду,  
N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,  
2-фтор-N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,  
N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзаміду,
  - 15 N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]біфеніл-4-карбоксаміду,  
N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,  
N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзаміду,  
N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]біфеніл-4-карбоксаміду,  
2-фтор-N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,
  - 20 2,3,4-трифтор-N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду,  
2,3,4-трифтор-N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду,  
N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,  
2-фтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду,  
2,3,4-трифтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду,
  - 25 N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзаміду гідрохлориду,  
2-фтор-N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду  
гідрохлориду,  
2,3,4-трифтор-N-{6-[2-фтор-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду гідро хлориду,  
N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду,
  - 30 2,3,4-трифтор-N-{6-[2-метил-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду гідрохлориду,  
N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-феноксibenзаміду гідрохлориду,  
N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду,  
2-фтор-N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду  
гідрохлориду,
  - 35 2,3,4-трифтор-N-{6-[2-метокси-4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду гідрохлориду,  
N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду,  
2-фтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]-4-(трифторметил)бензаміду гідрохлориду й  
2,3,4-трифтор-N-{6-[4-(метиламіно)феноксипіридин-3-іл]бензаміду гідрохлориду.
8. Фармацевтична композиція, що містить сполуку, представлену загальною формулою (1), або  
40 її сіль згідно із пунктом 1 й фармакологічно прийнятний носій.
9. Фармацевтична композиція згідно із пунктом 8 для запобігання й/або лікування раку.
10. Сполука, представлена загальною формулою (1), або її сіль, згідно із пунктом 1, для  
застосування у фармацевтичній композиції.
11. Застосування сполуки, представленої загальною формулою (1), або її солі згідно із пунктом  
45 1 як фармацевтичної композиції.
12. Застосування сполуки, представленої загальною формулою (1), або її солі, згідно із пунктом  
1, для виготовлення фармацевтичної композиції.
13. Спосіб запобігання й/або лікування раку, який передбачає введення пацієнту, який потребує  
50 такого лікування, сполуки, представленої загальною формулою (1), або її солі, згідно із пунктом  
1.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601