



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88777 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 239/34 (2006.01)

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 285/06 (2006.01)

C07D 277/24 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61K 31/167

A61K 31/426

A61K 31/433

A61K 31/395

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) АМІДНІ ПОХІДНІ

1

2

(21) а200606333

(22) 15.12.2004

(24) 25.11.2009

(86) РСТ/GB2004/005241, 15.12.2004

(31) 0329572.2

(32) 20.12.2003

(33) GB

(46) 25.11.2009, Бюл.№ 22, 2009 р.

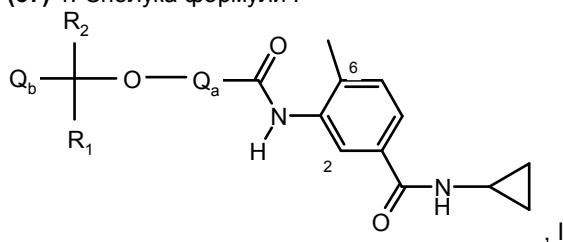
(72) БРАУН ДІРГ' САЗЕРЛЕНД, GB, КАММІНГ'  
ДЖОН ГРЕМ, GB, НЕШ АЙЕН АЛАН, GB

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO 00/07980; 17.02.2002

WO 2004/071440; 26.08.2004

(57) 1. Сполука формули I



де

Q<sub>a</sub> - феніл або гетероарил, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, трифлуорметил, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно та (1-6C)алкоксикарбоніл;

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> кожний незалежно вибрано із групи: гідроген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл та (2-6C)алкініл; а Q<sub>b</sub> - феніл, гетероарил або гетероцикліл, та Q<sub>b</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси,

карбоксі, (1-6C)алкоксикарбоніл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканойл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл, ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкілтіо, (1-6C)алкілсульфініл, (1-6C)алкілсульфоніл, аміносурьфоніл, N-(1-6C)алкілсульфамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]сульфамоїл та (3-6C)циклоалкілсульфоніл;

та де будь-який із замісників на визначених вище Q<sub>a</sub> або Q<sub>b</sub>, котрий містить групу CH<sub>2</sub>, котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH<sub>3</sub>, котра приєднана до атома карбону, може, як варіант, нести на кожній названій групі CH<sub>2</sub> або CH<sub>3</sub> один або більше замісників, вибраних із групи: гідрокси, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно; або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука формули I за п. 1, де

Q<sub>a</sub> - феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: галоген, (1-6C)алкіл та (1-6C)алкокси;

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub>, кожний незалежно, вибрано із групи: гідроген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл та (2-6C)алкініл; а Q<sub>b</sub> - феніл, гетероарил або гетероцикліл, та Q<sub>b</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбоксі, (1-6C)алкоксикарбоніл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканойл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-

(13) C2

(11) 88777

(19) UA

6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл, ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкілтіо, (1-6C)алкілсульфініл, (1-6C)алкілсульфоніл, аміносурьфоніл, N,N-[(1-6C)алкілсульфамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]сульфамоїл та (3-6C)циклоалкілсульфоніл;

та де будь-який із замісників на визначених вище Q<sub>a</sub> або Q<sub>b</sub>, котрий містить групу CH<sub>2</sub>, котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH<sub>3</sub>, котра приєднана до атома карбону, може, як варіант, нести на кожній названій групі CH<sub>2</sub> або CH<sub>3</sub> один або більше замісників, вибраних із групи: гідрокси, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно; або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука формули I за п. 1 або п. 2, де

Q<sub>a</sub> - феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл та (1-6C)алкокси; або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука формули I за п. 1 або п. 2, де

Q<sub>b</sub> - феніл або гетероарил, та Q<sub>b</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбокси, (1-6C)алкоксикарбоніл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканоліл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл, ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкілтіо, (1-6C)алкілсульфініл, (1-6C)алкілсульфоніл, аміносурьфоніл, N-(1-6C)алкілсульфамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]сульфамоїл та (3-6C)циклоалкілсульфоніл;

та де будь-який із замісників на Q<sub>b</sub>, котрий містить групу CH<sub>2</sub>, котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH<sub>3</sub>, котра приєднана до атома карбону, може, як варіант, нести на кожній названій групі CH<sub>2</sub> або CH<sub>3</sub> один або більше замісників, вибраних із групи: гідрокси, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно; або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука формули I за п. 1 або п. 2, де

Q<sub>b</sub> - феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, фураніл, тієніл, бензімідазоліл, ізохінолініл, хінолініл, бензотіазоліл або піридо[1,2-а]імідазоліл, та Q<sub>b</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбокси, (1-6C)алкоксикарбоніл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканоліл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-

6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл, ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкілтіо, (1-6C)алкілсульфініл, (1-6C)алкілсульфоніл, аміносурьфоніл, N-(1-6C)алкілсульфамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]сульфамоїл та (3-6C)циклоалкілсульфоніл;

та де будь-який із замісників на Q<sub>b</sub>, котрий містить групу CH<sub>2</sub>, котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH<sub>3</sub>, котра приєднана до атома карбону, може, як варіант, нести на кожній названій групі CH<sub>2</sub> або CH<sub>3</sub> один або більше замісників, вибраних із групи: гідрокси, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука формули I за п. 1 або п. 2, де

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> кожний незалежно вибрано із групи: гідроген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл та (2-6C)алкініл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука формули I за п. 1 або п. 2, де кожний R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> незалежно вибрано із групи: гідроген та (1-6C)алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука формули I за п. 1, де

Q<sub>a</sub> - феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: галоген, (1-6C)алкіл та (1-6C)алкокси;

R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub>, кожний незалежно, вибрано із групи: гідроген та (1-6C)алкіл; а

Q<sub>b</sub> - феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, фураніл, тієніл, бензімідазоліл, ізохінолініл, хінолініл, бензотіазоліл або піридо[1,2-а]імідазоліл, та Q<sub>b</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбокси, (1-6C)алкоксикарбоніл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканоліл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл, ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкілтіо, (1-6C)алкілсульфініл, (1-6C)алкілсульфоніл, аміносурьфоніл, N-(1-6C)алкілсульфамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]сульфамоїл та (3-6C)циклоалкілсульфоніл;

та де будь-який із замісників на Q<sub>b</sub>, котрий містить групу CH<sub>2</sub>, котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH<sub>3</sub>, котра приєднана до атома карбону, може, як варіант, нести на кожній названій групі CH<sub>2</sub> або CH<sub>3</sub> один або більше замісників, вибраних із групи: гідрокси, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука формули I за п. 1 або п. 2, вибрана із групи:

3-[[4-(бензилокси)бензоїл]аміно]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;

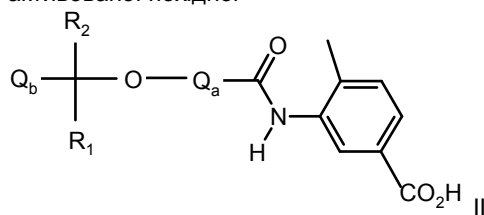
3-[[3-(бензилокси)бензоїл]аміно]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;



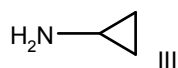
N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(1,3-тіазол-2-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(піримідин-2-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-[(1-метил-1H-імідазол-2-іл)метокси]піримідин-5-карбоксамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-[(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)метокси]піримідин-5-карбоксамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)метокси]піримідин-5-карбоксамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-[(3-метилпіридин-2-іл)метокси]піримідин-5-карбоксамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-[(1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метокси]піримідин-5-карбоксамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-[(ізоксихінолін-1-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(хінолін-2-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
 2-(1,3-бензотіазол-2-ілметокси)-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}піримідин-5-карбоксамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(1-піридин-2-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(1,3-тіазол-4-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(піридин-2-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
 N-циклопропіл-3-{[4-{(5-циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)метокси]бензоїл}аміно)-4-метилбензамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-6-(піридин-2-ілметокси)нікотинамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-5-(піридин-2-ілметокси)піразин-2-карбоксамід;  
 3-{[4-{(6-бромпіридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно)-N-циклопропіл-4-метилбензамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3,5-дифлуор-4-(піридин-2-ілметокси)бензамід;  
 N-циклопропіл-4-метил-3-{[4-{(6-метилпіридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно)бензамід;  
 N-циклопропіл-4-метил-3-{[4-{(3-метилпіридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно)бензамід;  
 N-циклопропіл-4-метил-3-{[4-(піримідин-2-ілметокси)бензоїл}аміно)бензамід;  
 N-циклопропіл-4-метил-3-{[4-(піридазин-3-ілметокси)бензоїл}аміно)бензамід;  
 N-циклопропіл-3-{[4-{(6-{(2-метоксietил)аміно}піридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно)-4-метилбензамід;  
 N-циклопропіл-3-{[4-{(6-{(2-диметиламіно)етил}аміно)піридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно)-4-метилбензамід;  
 5-(бензилокси)-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}піридин-2-карбоксамід;  
 N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-5-(піридин-2-ілметокси)піридин-2-карбоксамід та  
 N-циклопропіл-4-метил-3-{[4-{(4-(метилсульфо-ніл)бензил)окси]бензоїл}аміно)бензамід;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Спосіб отримання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якому здійснюють:

(а) реакцію бензойної кислоти формули II або її активованої похідної



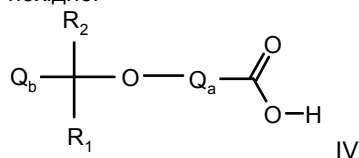
з аміном формули III



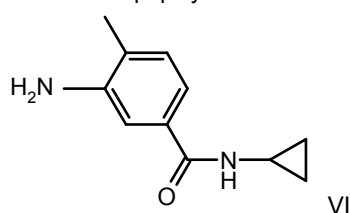
у звичайних умовах утворення амідного зв'язку, де Qa, Qb, R1 та R2 визначено у п. 1 або п. 2, та де будь-яка функціональна група, як варіант, є захищеною, та:

(i) видалення будь-якої захисної групи; та  
 (ii) як варіант, утворення фармацевтично прийнятної солі;

(b) реакцію кислоти формули IV або її активованої похідної



з аніліном формули VI



у звичайних умовах утворення амідного зв'язку, де Qa, Qb, R1 та R2 визначено у п. 1 або п. 2, та де будь-яка функціональна група є, як варіант, захищеною, та:

(i) видалення будь-якої захисної групи;  
 (ii) як варіант, утворення фармацевтично прийнятної солі;

(c) для отримання сполуки формули I, де замісник на Qa або Qb є (1-6C)алкоксигрупою або заміщеною (1-6C)алкоксигрупою, (1-6C)алкіламіногрупою, ді-[(1-6C)алкіл]аміногрупою або заміщеною (1-6C)алкіламіногрупою, здійснюють алкілювання амідного похідного формули I, де замісник на Qa або Qb є гідроксигрупою або аміногрупою.

11. Фармацевтична композиція для застосування у лікуванні опосередкованих цитокінами хвороб, котра містить сполуку формули I за будь-яким із пунктів 1-9 або її фармацевтично прийнятну сіль, у поєднанні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

12. Сполука формули I за будь-яким із пунктів 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у способі терапевтичного лікування людини або тварини.

13. Сполука формули I за будь-яким із пунктів 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у виробництві медикаменту.

14. Сполука формули I за будь-яким із пунктів 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні терапевтичних станів, опосередкованих цитокінами.

15. Застосування сполуки формули I за будь-яким із пунктів 1-9 або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні ревматоїдного артриту, астми, хронічної обструктивної хвороби легень, запальної хвороби кишечника, розсіяного склерозу, СНІД, септичного шоку, застійної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця або псоріазу.

Цей винахід стосується амідних похідних або їх фармацевтично прийнятних солей, котрі є корисними як інгібітори хвороб, опосередкованих цитокіном. Винахід також стосується способів виробництва названих амідних похідних, фармацевтичних композицій, які містять названі амідні похідні та їх застосування у терапевтичних способах, наприклад, на основі інгібування хвороб, опосередкованих цитокіном.

Амідними похідними, розкритими в заявленому винаході, є інгібітори продукування цитокінів, як-то фактору некрозу пухлини (далі TNF), наприклад, TNF $\alpha$ , та різних представників сімейства інтерлейкінів (далі IL), наприклад, IL-1, IL-6 та IL-8. Відповідно амідні похідні винаходу повинні бути корисними у лікуванні хвороб або медичних станів, де відбувається підвищене продукування цитокінів, наприклад, підвищене продукування TNF $\alpha$  або IL-1. Відомо, що цитокіни продукуються широким розмаїттям клітин, як-то моноцитами та макрофагами, та тими, що викликають розмаїття фізіологічних ефектів, котрі, можна вважати, є важливими у хворобах або медичних станах, як-то запалення та імунорегуляція. Наприклад, TNF $\alpha$  та IL-1 залучено у сигнальний каскад клітин, котрий, як вважають, сприяє патології хворобливих станів, як-то запальних та алергічних хвороб та індукованої цитокіном токсичності. Також відомо, що у деяких клітинних системах продукування TNF $\alpha$  передуює та опосередковує продукування інших цитокінів, як-то IL-1.

Аномальні рівні цитокінів також залучено, наприклад, у продукування фізіологічно активних ейкозаноїдів, як-то простагландинів та лейкотриєнів, стимуляцію вивільнення протеолітичних ферментів, як-то колагенази, активацію імунної системи, наприклад, стимуляцію Т-хелперних клітин, активацію активності остеокластів, призводячи до резорбції кальцію, стимуляцію вивільнення протеоглуканів, наприклад, із хряща, стимуляцію проліферації клітин та ангіогенезу.

Цитокіни також, можна вважати, є залученими у продукування та розвиток хворобливих станів, як-то запальних та алергічних хвороб, наприклад, запалення суглобів (особливо ревматоїдного артриту), остеоартриту та подагри), запалення шлунково-кишкового тракту (особливо запальної хвороби кишечника, виразкового коліту, хвороби Крона та гастриту), хвороб шкіри (особливо псоріазу, екземи та дерматиту) та респіраторної хвороби (особливо астми, бронхіту, алергічного риніту, хронічної обструктивної хвороби легень та респіраторного дистрес-синдрому дорослих), та у продукування та розвиток різних серцево-судинних та

церебрально-васкулярних розладів, як-то застійної серцевої недостатності, гострої серцевої недостатності, інфаркту міокарду, утворення атеросклеротичних бляшок, гіпертензії, агрегації тромбоцитів, стенокардії, інсульту, реперфузійного пошкодження, пошкодження судин, яке охоплює рестеноз та хворобу периферійних судин, та, наприклад, різних розладів метаболізму кісток, як-то остеопорозу (який охоплює старечий та посткліматеричний остеопороз), хвороби Педжета, метастазів кісток, гіперкальціємії, гіперпаратиреозу, остеосклерозу, остеопорозу та періодонтиту, та аномальних змін у метаболізмі кісток, котрі можуть супроводжувати ревматоїдний артрит та остеоартрит. Підвищене продукування цитокіну також залучено до опосередкування деяких ускладнень бактеріальних, грибкових та/або вірусних інфекцій, як-то ендотоксичного шоку, септичного шоку та токсичного шоку, та до опосередкування деяких ускладнень хірургії або пошкодження ЦНС, як-то нейротравми та ішемічного нападу. Підвищене продукування цитокіну також залучено до опосередкування або загострення розвитку хвороб, які охоплюють резорбцію хрящів або м'язів, фіброз легень, цироз печінки, фіброз нирок, кахексію, знайдену при деяких хронічних хворобах, як-то злоякісній хворобі та синдромі набутого імунodefіциту (СНІД), хронічну обструктивну хворобу легень, інвазивність пухлини та метастаз пухлини, та розсіяний склероз. Підвищене продукування цитокіну також залучено у біль.

Доказ центральної ролі TNF $\alpha$  у клітинному сигнальному каскаді, котрий призводить до появи ревматоїдного артриту, надається ефективністю у клінічних дослідженнях антитіл TNF $\alpha$  (The Lancet. 1994, 344, 1125 та British Journal of Rheumatology. 1995, 34, 334).

Таким чином, цитокіни, як-то TNF $\alpha$  та IL-1, є можна вважати, важливими медіаторами великого ряду хвороб та медичних станів. Відповідно очікують, що інгібування продукування та/або дії цих цитокінів повинні бути переважними у профілактиці, контролі або лікуванні таких хвороб та медичних станів.

Не припускаючи, що амідні похідні, розкриті в заявленому винаході, володіють фармакологічною активністю тільки завдяки дії на один біологічний процес, вважають, що амідні похідні інгібують дію цитокінів, завдяки інгібуванню ферменту кінази р38. Кіназа р38, інакше відома як білок супресивного зв'язування цитокіну (далі CSBP) та реактуюча кіназа (далі RK), є представником мітоген-активованого білку (далі MAP) сімейства фермен-

тів кінназ, котра, як відомо, активується фізіологічним стресом, як-то індукованим іонізуючою радіацією, цитотоксичними агентами та токсинами, наприклад, ендотоксинами, як-то бактеріальним ліпополісахаридом, та розмаїттям агентів, як-то цитокінами, наприклад,  $TNF\alpha$  та  $IL-1$ . Відомо, що кінназа р38 фосфорилує деякі внутрішньоклітинні білки, котрі включаються у каскад ферментативних етапів, що призводить до біосинтезу та екскреції цитокінів, як-то  $TNF\alpha$  та  $IL-1$ . Відомі інгібітори кіннази р38 були розглянуті у *Exp. Opin. Ther. Patents*, 2000, 10(1), 25-37. Кінназа р38, як відомо, існує в ізоформах, ідентифікованих як р38а та р38β.

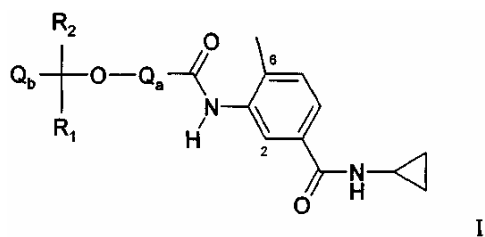
Амідні похідні, розкриті в заявленому винаході, є інгібіторами продукування цитокінів, як-то  $TNF$ , зокрема,  $TNF\alpha$ , та різних інтерлейкінів, зокрема,  $IL-1$ .

Відомо із заявки на Міжнародний патент WO 00/07980, що деякі амідні похідні є інгібіторами продукування цитокінів, як-то  $TNF$ , та різних інтерлейкінів. Одною з розкритих сполук є  $N$ -циклобутил-3-(3,4-диметоксibenзамідо)-4-метилбензамід (Порівняльна сполука X).

У цьому документі нема розкриття амідного похідного, котрий несе циклопропіламінокарбонільний замісник на 3-позиції центрального 6-метилфенілу. Ми зараз виявили, що такі сполуки мають сильну інгібіторну активність цитокіну та мають бажані профілі активності.

Далі, у заявці на Міжнародний патент WO 2004/071440 розкрито амідні похідні, які несуть замісник циклоалкіламінокарбонілу на 3-позиції центрального 6-метилфенілу. Однак, ця заявка розкриває сполуки на основі тіазолілу, де кільце тіазолу переважно заміщено аміногрупою.

Згідно з заявленим винаходом запропоновано сполуку формули I



де

$Q_a$  - феніл або гетероарил, та  $Q_a$  може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідроксил, галоген, трифлуорометил, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно та (1-6C)алкоксикарбоніл;

$R_1$  та  $R_2$  кожний незалежно вибрано із групи: гідроген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл та (2-6C)алкініл; а

$Q_b$  - феніл, гетероарил або гетероцикліл, та  $Q_b$  може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбокси, (1-6C)алкоксикарбоніл,  $N$ -(1-6C)алкілкарбамоїл,  $N,N$ -ди-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканойл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-

6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл, ди-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкілтіо, (1-6C)алкілсульфініл, (1-6C)алкілсульфоніл, аміноссульфоніл,  $N$ -(1-6C)алкілсульфамоїл,  $N,N$ -ди-[(1-6C)алкіл]сульфамоїл та (3-6C)циклоалкілсульфоніл;

та де будь-який із замісників на визначених вище  $Q_a$  або  $Q_b$ , котрі містять  $CH_2$ -групу, котра приєднана до 2 атомів карбону, або  $CH_3$ -групу, котра приєднана до атому карбону, може, як варіант, нести на кожній названій  $CH_2$ - або  $CH_3$ -групі один або більше замісників, вибраних із групи: гідрокси, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно та ди-[(1-6C)алкіл]аміно; або її фармацевтично прийнятну сіль.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули I, де

$Q_a$  - феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, і  $Q_a$  може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: галоген, (1-6C)алкіл та (1-6C)алкокси;

$R_1$  та  $R_2$  кожний незалежно вибрано із групи: гідроген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл та (2-6C)алкініл; та

$Q_b$  - феніл, гетероарил або гетероцикліл, та  $Q_b$  може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбокси, (1-6C)алкоксикарбоніл,  $N$ -(1-6C)алкілкарбамоїл,  $N,N$ -ди-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканойл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл, ди-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкілтіо, (1-6C)алкілсульфініл, (1-6C)алкілсульфоніл, аміноссульфоніл,  $N$ -(1-6C)алкілсульфамоїл,  $N,N$ -ди-[(1-6C)алкіл]сульфамоїл та (3-6C)циклоалкілсульфоніл;

та де будь-який із замісників на визначених вище  $Q_a$  або  $Q_b$ , котрі містять  $CH_2$ -групу, котра приєднана до 2 атомів карбону, або  $CH_3$ -групу, котра приєднана до атому карбону, може, як варіант, нести на кожній названій  $CH_2$ - або  $CH_3$ -групі один або більше замісників, вибраних із групи: гідрокси, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно та ди-[(1-6C)алкіл]аміно; або її фармацевтично прийнятну сіль.

У цьому описі термін (1-6C)алкіл охоплює алкіли із лінійним та розгалуженим ланцюгом, як-то пропіл, ізопропіл та трет-бутил. Посилання на алкіли, як-то "пропіл", стосуються тільки варіанту з лінійним ланцюгом, посилання на конкретні алкіли із розгалуженим ланцюгом, як-то "ізопропіл", стосуються тільки варіанту з розгалуженим ланцюгом. У цьому описі термін (3-6C)циклоалкокси охоплює циклопропілокси, циклобутилокси, цикlopентилокси та циклогексилокси. Посилання на конкретні циклоалкіли, як-то "циклопентил", стосуються тільки 5-членних кілець.

Зрозуміло, якщо деякі визначені вище сполуки формули I можуть існувати у оптично активних або рацемічних формах завдяки одному або більше асиметричним атомам карбону, винахід охоплює будь-яку таку оптично активну або рацемічну форму, котра володіє властивістю інгібування цитокінів, зокрема, TNF. Синтез оптично активних форм можна виконувати звичайними способами органічної хімії, добре відомими в рівні техніки, наприклад, синтезом з оптично активних вихідних матеріалів або розділенням рацемічної форми. Аналогічно, інгібіторні властивості супроти TNF можна оцінювати, застосовуючи звичайні лабораторні способи, визначені далі.

Придатні значення визначених вище характерних радикалів викладено нижче.

Придатним значенням гетероарила  $Q_a$  або  $Q_b$  є, наприклад, ароматичне 5- або 6-членне макроциклічне кільце, 9- або 10-членне біциклічне кільце, або 13- або 14-членне трициклічне кільце, кожне з кільцевими гетероатомами, числом до п'яти, вибраними із групи: кисень, нітроген та сульфур, наприклад, фурил, піроліл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, 1,3,5-триазеніл, бензофураніл, індоліл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, індазоліл, бензофуразаніл, хіноліл, ізоксіноліл, хіназолініл, хіноксалініл, цинолініл, нафтиридиніл, карбазоліл, дибензофураніл, дибензотіофеніл, S,S-діоксидибензотіофеніл, ксатеніл, дибензо-1,4-діоксиніл, феноксатініл, феноксазиніл, дибензотініл, фенотіазиніл, тіантрєніл, бензофуropyридил, піридоіндоліл, акридиніл або фенантридиніл, переважно фурил, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, піридо[1,2-а]імідазоліл, піразоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл або піразиніл, більш переважно - фурил, ізоксазоліл, тіазоліл, піридо[1,2-а]імідазоліл, тіадіазоліл або піридил, піридазиніл, піримідиніл або піразиніл.

Придатним значенням гетероциклілу  $Q_b$  є, наприклад, неароматичне насичене або частково насичене 3-10-членне макроциклічне або біциклічне кільце або 5-7-членне макроциклічне кільце, кожне з кільцевими гетероатомами, числом до п'яти, вибраними із групи: кисень, нітроген та сульфур, наприклад, оксираніл, оксіетаніл, азетидиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піролініл, піролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, 1,1-діоксидізоімідазолідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідро-1,4-тіазиніл, 1,1-діоксотетрагідро-1,4-тіазиніл, піперидиніл, гомопіперидиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіримідиніл або тетрагідропіримідиніл або його бензопохідні, як-то 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідробензотієніл, індолініл, ізоіндолініл, хроманіл та ізохроманіл, переважно - азетидин-1-іл, 3-піроліп-1-іл, піролідін-1-іл, піролідін-2-іл, 1,1-діоксидізоімідазолідін-2-іл, морфоліно, 1,1-діоксотетрагідро-4Н-1,4-тіазин-4-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл, гомопіперидин-1-іл, піперидино, піперазин-1-іл або гомопіперазин-1-іл. Придатним значенням такої групи, котра несе 1

або 2 оксо- або тіоксо-замісників, є, наприклад, 2-оксопіролідиніл, 2-тіоксопіролідиніл, 2-оксоімідазолідиніл, 2-тіоксоімідазолідиніл, 2-оксопіперидиніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 2,5-діоксоімідазолідиніл або 2,6-діоксопіперидиніл.

Придатні значення різних замісників на  $Q_a$  або  $Q_b$  або для  $R_1$  та  $R_2$  охоплюють:

для галогену: флуор, хлор, бром та йод;  
для (1-6C)алкілу: метил, етил, пропіл, ізопропіл та трет-бутил;

для (2-6C)алкенілу: вініл та аліл;  
для (2-6C)алкінілу: етиніл та 2-пропініл;

для (1-6C)алкоксилу: метокси, етокси, пропокси, ізопропокси та бутокси;

для (1-6C)алкоксикарбонілу: метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл та трет-бутоксикарбоніл;

для N-(1-6C)алкілкарбамоїлу: N метилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл та N-пропілкарбамоїл;

для N,N-ди-[(1-6C)алкіл]карбамоїлу: N,N-диметилкарбамоїл, N-етил-N-метилкарбамоїл та N,N-діетилкарбамоїл;

для (2-6C)алканолу: ацетил та пропіоніл;

для (1-6C)алкіламіно: метиламіно, етиламіно та пропіламіно;

для ди-[(1-6C)алкіл]аміно: диметиламіно діетиламіно та N-етил- метиламіно;

для галоген-(1-6C)алкілу: флуорметил, хлорметил, бромметил, дифлуорметил, дихлорметил, дибромметил, 2-флуоретил, 2-хлоретил та 2-брометил;

для гідрокси-(1-6C)алкілу: гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксіетил та 3-гідроксіпропіл;

для (1-6C)алкокси-(1-6C)алкілу: метоксиметил, етоксиметил, 1-метоксіетил, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил та 3-метоксіпропіл;

для ціано-(1-6C)алкілу: ціанометил, 2-ціаноетил, 1-ціаноетил та 3-ціанопропіл; для аміно-(1-6C)алкілу: амінометил, 2-аміноетил, 1-аміноетил та 3-амінопропіл;

для (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкілу: метиламінометил, етиламінометил, 1-метиламіноетил, 2-метиламіноетил, 2-етиламіноетил та 3-метиламінопропіл;

для ди-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкілу: диметиламінометил, діетиламінометил, 1-диметиламіноетил, 2-диметиламіноетил та 3-диметиламінопропіл.

для (2-6C)алканоліокси: ацетокси та пропіонілокси;

для (1-6C)алканоліаміно: формамідо, ацетамідо та пропіонамідо;

для карбокси-(1-6C)алкілу: карбоксиметил, 1-карбоксіетил, 2-карбоксіетил, 3-карбоксипропіл та 4-карбоксибутил;

для (1-6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкілу: метоксикарбонілметил, трет-бутоксикарбонілметил, 1-метоксикарбонілетил, 1-етоксикарбонілетил, 2-метоксикарбонілетил, 2-етоксикарбонілетил, 3-метоксикарбонілпропіл та 3-етоксикарбонілпропіл;

для (1-6C)алкілтіо: метилтіо, етилтіо та пропілтіо;

для (1-6C)алкілсульфінілу: метилсульфініл, етилсульфініл та пропілсульфініл;

для (1-6C)алкілсульфонілу: метилсульфоніл, етилсульфоніл та пропілсульфоніл;

для N-(1-6C)алкілсульфамойлу: N-метилсульфамойл та N-етилсульфамойл;

для N,N-ди-[(1-6C)алкіл]сульфамойлу: N,N-диметилсульфамойл;

Придатними значеннями замісника (3-6C)циклоалкілу на Q<sub>b</sub> є, наприклад, насичене макроциклічне 3-6-членне карбонове кільце, як-то циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, переважно циклопропіл, циклопентил або циклогексил, більш переважно циклопропіл.

Придатними значеннями замісника (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкілу на Q<sub>b</sub> є, наприклад, циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклопропілетил, переважно циклопропілметил або циклопропілетил, більш переважно - циклопропілметил.

Придатною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки формули I, наприклад, є кислотна адитивна сіль сполуки формули I, котра є достатньо основною, наприклад, кислотна адитивна сіль із неорганічною або органічною кислотою, як-то хлоридна, бромідна, сульфатна, фосфатна, трифлуорацетатна, лимонна, малеїнова, винна, фумарова, геміфумарова, бурштинова, гемібурштинова, мигдалева, метансульфонова, диметансульфонова, етан-1,2-сульфонова, бензолсульфонова, саліцилова або 4-толуолсульфонова кислота.

Подальшими значеннями Q<sub>a</sub>, Q<sub>b</sub>, R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> є такі. Ці величини можна застосовувати, де прийнятно, з будь-якими визначеннями, пунктами патентної формули або втіленнями, визначеним вище, або далі.

Q<sub>a</sub> - феніл або гетероарил, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, трифлуорметил, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно та (1-6C)алкоксикарбоніл.

Q<sub>a</sub> - гетероарил, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, трифлуорметил, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно та (1-6C)алкоксикарбоніл.

Q<sub>a</sub> - феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, трифлуорметил, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно та (1-6C)алкоксикарбоніл.

Q<sub>a</sub> - феніл або гетероарил, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: галоген, (1-6C)алкіл та (1-6C)алкокси.

Q<sub>a</sub> - феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл та (1-6C)алкокси.

Q<sub>a</sub> - феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: галоген, (1-6C)алкіл та (1-6C)алкокси.

Q<sub>a</sub> - феніл, піридил або піримідиніл, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: галоген, (1-6C)алкіл та (1-6C)алкокси.

Q<sub>a</sub> - феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси та галоген.

Q<sub>a</sub> - феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, хлор та флуор.

Q<sub>a</sub> - феніл, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, хлор та флуор.

Q<sub>a</sub> - феніл, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 флуор-замісники.

Q<sub>a</sub> - феніл, котрий, як варіант, несе 1 або 2 замісники, вибрані із групи: галоген, (1-6C)алкіл та (1-6C)алкокси.

Q<sub>a</sub> - гетероарил, котрий, як варіант, несе 1 або 2 замісники, вибрані із групи: галоген, (1-6C)алкіл та (1-6C)алкокси.

Q<sub>a</sub> - феніл або гетероарил, та Q<sub>a</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: флуор, хлор, метил та метокси.

Q<sub>a</sub> - феніл, котрий, як варіант, несе 1 або 2 замісники, вибрані із групи: флуор, хлор, метил та метокси.

Q<sub>a</sub> - гетероарил, котрий, як варіант, несе 1 або 2 замісники, вибрані із групи: флуор, хлор, метил та метокси.

Q<sub>a</sub> - феніл, піридил або піримідиніл, котрий несе 1 або 2 замісники, вибрані із групи: флуор, хлор, метил та метокси.

Q<sub>a</sub> - феніл або гетероарил, котрий несе 1 або 2 замісники, вибрані із групи: флуор, хлор, метил та метокси.

Q<sub>b</sub> - феніл, гетероарил або гетероцикліл, та Q<sub>b</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбокси, (1-6C)алкоксикарбоніл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ди-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканоїл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл та ди-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл.

Q<sub>b</sub> - феніл або гетероарил, та Q<sub>b</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбокси, (1-6C)алкоксикарбоніл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ди-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканоїл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл, ди-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкілтіо, (1-6C)алкілсульфоніл, (1-6C)алкілсульфамойл, аміносульфоніл, N-(1-6C)алкілсульфамойл, N,N-ди-[(1-6C)алкіл]сульфамойл та (3-6C)циклоалкілсульфоніл;



та де будь-який із замісників на  $Q_b$ , котрий містить  $CH_2$ -групу, котра приєднана до 2 атомів карбону, або  $CH_3$ -групу, котра приєднана до атому карбону, може, як варіант, нести на кожній названій  $CH_2$ - або  $CH_3$ -групі один або більше замісників, вибраних із групи: гідрокси, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно та ди-[(1-6C)алкіл]аміно.

$Q_b$  - феніл або гетероарил, та  $Q_b$  може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбокси, (1-6C)алкоксикарбоніл,  $N$ -(1-6C)алкткарбамоїл,  $N,N$ -ди-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканойл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл та ди-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл.

$Q_b$  - феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, тіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, фураніл, тієніл, бензімідазоліл, ізохінолініл, хінолініл, бензотіазоліл або піридо[1,2-а]імідазоліл, та  $Q_b$  може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбокси, (1-6C)алкоксикарбоніл,  $N$ -(1-6C)алкілкарбамоїл,  $N,N$ -ди-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканойл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл, ди-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкілтіо, (1-6C)алкілсульфініл, (1-6C)алкілсульфоніл, аміносальфоніл,  $N$ -(1-6C)алкілсульфамойл,  $N,N$ -ди-[(1-6C)алкіл]сульфамойл та (3-6C)циклоалкілсульфоніл;

та де будь-який із замісників на  $Q_b$ , котрий містить  $CH_2$ -групу, котра приєднана до 2 атомів карбону, або  $CH_3$ -групу, котра приєднана до атому карбону, може, як варіант, нести на кожній названій  $CH_2$ - або  $CH_3$ -групі один або більше замісників, вибраних із групи: гідрокси, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно та ди-[(1-6C)алкіл]аміно.

$Q_b$  - феніл, піридил, тіазоліл, фураніл, піридо[1,2-а]імідазоліл, тіадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піперидиніл, піперизиніл або піролідиніл, та  $Q_b$  може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбокси, (1-6C)алкоксикарбоніл,  $N$ -(1-6C)алкілкарбамоїл,  $N,N$ -ди-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканойл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл та ди-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл.

$Q_b$  - феніл, піридил, тіазоліл, фураніл, піридо[1,2-а]імідазоліл, тіадіазоліл, оксазоліл або ізоксазоліл, та  $Q_b$  може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбокси, (1-6C)алкоксикарбоніл,  $N$ -(1-6C)алкілкарбамоїл,  $N,N$ -ди-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканойл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл та ди-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл.

$Q_b$  - феніл, піридил, тіазоліл, фураніл, піридо[1,2-а]імідазоліл, тіадіазоліл, оксазоліл або ізоксазоліл, та  $Q_b$  може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, флуор, хлор, метил, етил, ізопропіл, метокси, етокси, метоксикарбоніл та етоксикарбоніл.

$R_1$  та  $R_2$  кожний незалежно вибрано із групи: гідроген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл та (2-6C)алкініл;

$R_1$  та  $R_2$  кожний незалежно вибрано із групи: гідроген та (1-6C)алкіл.

$R_1$  та  $R_2$  - гідрогени.

Конкретні нові сполуки винаходу охоплюють, наприклад, амідні похідні формули I або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

(а)  $Q_a$  - феніл або гетероарил, та  $Q_a$  може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, трифлуорметил, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно та (1-6C)алкоксикарбоніл;

$Q_b$  - феніл, гетероарил або гетероцикліл, та  $Q_b$  може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбокси, (1-6C)алкоксикарбоніл,  $N$ -(1-6C)алкілкарбамоїл,  $N,N$ -ди-[(1-6C)алкт]карбамоїл, (2-6C)алканойл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл та ди-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл та  $R_1$  та  $R_2$  - гідрогени.

(b)  $Q_a$  - феніл, піридил, піримідиніл, піразиніл або піридазиніл, та  $Q_a$  може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, трифлуорметил, ціано, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкокси, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно та (1-6C)алкоксикарбоніл;

$Q_b$  - феніл, піридил, тіазоліл, фураніл, піридо[1,2-а]імідазоліл, тіадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піперидиніл, піперизиніл або піролідиніл, та  $Q_b$  може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси, (3-6C)циклоалкокси, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкокси, карбокси, (1-6C)алкоксикарбоніл,  $N$ -(1-

6С)алкілкарбамоїл, N,N-ди-[(1-6С)алкіл]карбамоїл, (2-6С)алканоїл, аміно, (1-6С)алкіламіно, ди-[(1-6С)алкіл]аміно, галоген-(1-6С)алкіл, гідрокси-(1-6С)алкіл, (1-6С)алкокси-(1-6С)алкіл, ціано-(1-6С)алкіл, аміно-(1-6С)алкіл, (1-6С)алкіламіно-(1-6С)алкіл та ди-[(1-6С)алкіл]аміно-(1-6С)алкіл та R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> - гідрогени.

(с) Q<sub>a</sub> - феніл котрий, як варіант, несе 1 або 2 замісники, вибрані із групи: галоген, (1-6С)алкіл та (1-6С)алкокси; Q<sub>b</sub> - феніл, піридил, тіазоліл, фураніл, піридо[1,2-а]імідазоліл, тіадіазоліл, оксазоліл або ізоксазоліл, та Q<sub>b</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, галоген, (1-6С)алкіл, (2-6С)алкеніл, (2-6С)алкініл, (3-6С)циклоалкіл, (3-6С)циклоалкіл-(1-6С)алкіл, (1-6С)алкокси, (3-6С)циклоалкокси, (3-6С)циклоалкіл-(1-6С)алкокси, карбокси, (1-6С)алкоксикарбоніл, N-(1-6С)алкілкарбамоїл, N,N-ди-[(1-6С)алкіл]карбамоїл, (2-6С)алканоїл, аміно, (1-6С)алкіламіно, ди-[(1-6С)алкіл]аміно, галоген-(1-6С)алкіл, гідрокси-(1-6С)алкіл, (1-6С)алкокси-(1-6С)алкіл, ціано-(1-6С)алкіл, аміно-(1-6С)алкіл, (1-6С)алкіламіно-(1-6С)алкіл та ди-[(1-6С)алкіл]аміно-(1-6С)алкіл та R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> - гідрогени.

(d) Q<sub>a</sub> - феніл, котрий, як варіант, несе 1 або 2 замісники, вибрані із групи: флуор, хлор, метил та метокси; Q<sub>b</sub> - феніл, піридил, тіазоліл, фураніл, піридо[1,2-а]імідазоліл, тіадіазоліл, оксазоліл або ізоксазоліл, та Q<sub>b</sub> може, як варіант, нести 1 або 2 замісники, вибрані із групи: гідрокси, флуор, хлор, метил, етил, ізопропіл, метокси, етокси, метокси-карбоніл та етоксикарбоніл та R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> є гідрогенами.

Конкретними переважними сполуками винаходу є, наприклад:

3-[(4-(бензилокси)бензоїл)аміно]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;

3-[(3-(бензилокси)бензоїл)аміно]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;

4-(бензилокси)-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-метилбензамід;

4-(бензилокси)-3-флуор-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}бензамід;

4-(бензилокси)-3-хлор-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}бензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(4-(піридин-2-ілметокси)бензоїл)аміно]бензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(4-(1,3-тіазол-4-ілметокси)бензоїл)аміно]бензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(4-(піридин-3-ілметокси)бензоїл)аміно]бензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(4-[(5-метилізоксазол-3-іл)метокси]бензоїл)аміно]бензамід;

3-[(4-[(5-хлор-1,2,3-тіадіазол-4-іл)метокси]бензоїл)аміно]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[(4-(імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметокси)бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(4-[(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метокси]бензоїл)аміно]бензамід;

N-циклопропіл-3-[(4-[(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(4-(1,2,5-тіадіазол-3-ілметокси)бензоїл)аміно]бензамід;

метил 5-[(4-[(5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл)аміно)карбоніл]фенокси)метил]-2-фураат;

3-[(4-[(2-хлор-1,3-тіазол-5-іл)метокси]бензоїл)аміно]-N-циклопропіл-4-метилбензаїїд;

4-(бензилокси)-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-метоксибензамід;

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-метокси-4-(піридин-2-ілметокси)бензамід;

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-метокси-4-(1,3-тіазол-4-ілметокси)бензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(3-метил-4-(піридин-2-ілметокси)бензоїл)аміно]бензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(3-метил-4-(1,3-тіазол-4-ілметокси)бензоїл)аміно]бензамід;

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-флуор-4-(піридин-2-ілметокси)бензамід;

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-флуор-4-[(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метокси]бензамід;

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-4-[(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метокси]-3-флуорбензамід;

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-флуор-4-(1,2,5-тіадіазол-3-ілметокси)бензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(3-(1,3-тіазол-4-іл)етокси)бензоїл)аміно]бензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(3-[(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метокси]бензоїл)аміно]бензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(3-(піридин-2-ілметокси)бензоїл)аміно]бензамід;

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-флуор-4-(1,3-тіазол-4-ілметокси)бензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(3-метил-4-[(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метокси]бензоїл)аміно]бензамід;

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-4-[(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метокси]-3-іетилбензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(3-метил-4-(1,2,5-тіадіазол-3-ілметокси)бензоїл)аміно]бензамід;  
метил 5-[(4-[(5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл)аміно)карбоніл]-2-метилфенокси)метил]-2-фураат;

3-хлор-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-4-(піридин-2-ілметокси)бензамід;

3-хлор-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-4-(1,3-тіазол-4-ілметокси)бензамід;

N-циклопропіл-3-[(3-[(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[(3-(1,2,5-тіадіазол-3-ілметокси)бензоїл)аміно]бензамід;

3-[(3-[(2-хлор-1,3-тіазол-5-іл)метокси]бензоїл)аміно]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;

N-5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл]-3-флуор-4-(імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметокси)бензамід;  
N-циклопропіл-3-[(4-[(4-метоксипіридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;  
N-циклопропіл-4-метил-3-[(4-(1-піридин-2-ілетокси)бензоїл)аміно]бензамід;  
N-циклопропіл-3-[(3-[(4-метоксипіридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;  
N-циклопропіл-3-[(4-[(5-(гідроксиметил)піридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;  
N-циклопропіл-3-[(4-[(5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;  
N-циклопропіл-3-[(4-[(5-[(ізопропіламіно)метил]піридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;  
N-циклопропіл-3-[(4-[(5-[(диметиламіно)метил]піридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;  
метил 6-((4-[(5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфе-ніл)аміно]карбоніл)феноксид)метилнікотинат;  
N-циклопропіл-3-[(4-[(5-[2-(диметиламіно)етокси]піридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;  
N-циклопропіл-3-[(4-[(5-[1,3-діоксолан-2-ілметокси]піридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;  
N-циклопропіл-3-[(4-[(5-гідроксипіридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід  
метил 6-((4-[(5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфе-ніл)аміно]карбоніл)феноксид)метилпіридин-2-карбоксилат;  
N-циклопропіл-3-[(4-[(6-(гідроксиметил)піридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;  
N-циклопропіл-3-[(4-[(6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;  
N-циклопропіл-3-[(4-[(6-[2-(діетиламіно)етокси]метил)піридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;  
N-циклопропіл-3-[(4-[(6-[2-(диметиламіно)етокси]метил)піридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]-4-метилбензамід;  
N-циклопропіл-4-метил-3-[(4-[(1-оксидопіридин-2-іл)метокси]бензоїл)аміно]бензамід;  
N-5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл]-2-(імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
N-5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл]-2-(1,3-тіазол-2-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
N-5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл]-2-(піримідин-2-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
N-5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл]-2-[(1-метил-1H-імідазол-2-іл)метокси]піримідин-5-карбоксамід;

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-[(1,5-диметил-1Н-піразол-3-іл)метокси]піримідин-5-карбоксамід;  
N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-[(1,3-диметил-1Н-піразол-5-іл)метокси]піримідин-5-карбоксамід;  
N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-[(3-метилпіридин-2-іл)метокси]піримідин-5-карбоксамід;  
N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-[(1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл)метокси]піримідин-5-карбоксамід;  
N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(ізоксихінолін-1-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(хінолін-2-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
2-(1,3-бензотіазол-2-ілметокси)-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-піримідин-5-карбоксамід;  
N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(1-піридин-2-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(1,3-тіазол-4-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(піридин-2-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід;  
N-циклопропіл-3-({4-[(5-циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)метокси]бензоїл}аміно)-4-метилбензамід;  
N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-6-(піридин-2-ілметокси)нікотинамід;  
N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-5-(піридин-2-ілметокси)піразин-2-карбоксамід;  
3-({4-[(6-бромпіридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно)-N-циклопропіл-4-метилбензамід  
N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3,5-дифлуор-4-(піридин-2-ілметокси)бензамід;  
N-циклопропіл-4-метил-3-({4-[(6-метилпіридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно)бензамід;  
N-циклопропіл-4-метил-3-({4-[(3-метилпіридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно)бензамід;  
N-циклопропіл-4-метил-3-({4-[(піримідин-2-ілметокси)бензоїл}аміно)бензамід;  
N-циклопропіл-4-метил-3-({4-[(піридазин-3-ілметокси)бензоїл}аміно)бензамід;  
N-циклопропіл-3-({4-[(6-{(2-метоксіетил)аміно}піридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно)-4-метилбензамід;  
N-циклопропіл-3-({4-[(6-{(2-диметилфеніл)етил}аміно)піридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно)-4-метилбензамід;  
5-(бензилокси)-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}піридин-2-карбоксамід  
N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-5-(піридин-2-ілметокси)піридин-2-карбоксамід та

N-циклопропіл-4-метил-3-[(4-{[4-

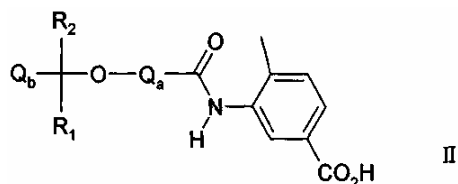
(метилсульфо-

ніл)бензил]окси)бензоїл]аміно]бензамід;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі, можна отримувати будь-яким відомим способом, придатним для отримання хімічних сполук. Придатні способи ілюструється, наприклад, у WO 00/07980. Такі способи, де застосовано отримання нової сполуки формули I, пропонуються як подальша ознака винаходу та ілюструється супроводжуваними типовими варіантами способів, у котрих, якщо не вказано інакше,  $Q_a$ ,  $Q_b$ ,  $R_1$  та  $R_2$  мають будь-які значення, визначені вище. Потрібні вихідні матеріали можна отримувати звичайними способами органічної хімії. Отримання таких вихідних матеріалів описується в поєднанні із супроводжуваними типовими варіантами способів та в супроводжуваних Прикладах. Альтернативно потрібні вихідні матеріали досягаються аналогічними ілюстрованими способами, котрі є в рівні техніки звичайного хіміка-органіка.

(а) Сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль можна отримувати реакцією бензойної кислоти формули II або її активованої похідної,



з аміном формули III



у звичайних умовах утворення амідного зв'язку, де  $Q_a$ ,  $Q_b$ ,  $R_1$  та  $R_2$  визначено вище, та де будь-яка функціональна група, як варіант, є захищеною та:

- (i) видаленням будь-яких захисних груп, та
- (ii) як варіант, утворенням фармацевтично прийнятної солі.

Придатною активованою похідною кислоти формули II є, наприклад, ацилгалогенід, наприклад, ацилхлорид, утворений реакцією кислоти та хлорангідриду неорганічної кислоти, наприклад, тіонілхлориду; змішаний ангідрид, наприклад, ангідрид, утворений реакцією кислоти та хлорформіату, як-то ізобутилхлорформіату; активний естер, наприклад, естер, утворений реакцією кислоти та фенолу, як-то пентафлуорфенолу, естер, як-то пентафлуорфеніл трифлуорацетат або спирт, як-то N-гідроксибензотриазол; ацилазид, наприклад, азид, утворений реакцією кислоти та азиду, як-то дифенілфосфорилазиду; ацилціанід, наприклад, ціанід, утворений реакцією кислоти та ціаніду, як-то діетилфосфорилціаніду; або продукт реакції кислоти та карбодіїміду, як-то дициклогексилкарбодіїміду.

Реакцію переважно проводять у присутності придатної основи, як-то, наприклад, карбонату,

алкоголяту, гідроксиду або гідриду лужного або лужноземельного металу, наприклад, натрій карбонату, калій карбонату, натрій етоксиду, калій бутоксида, натрій гідроксиду, калій гідроксиду, натрій гідриду або калій гідриду, або металоорганічної основи, як-то алкіллітію, наприклад, н-бутиллітію або діалкіламінолітію, наприклад, літій ді-ізопропіламіду, або, наприклад, основного органічного аміну, як-то, наприклад, піридину, 2,6-лутидину, колідину, 4-диметиламінопіридину, триетиламіну, морфоліну або дізабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену. Також реакцію переважно проводять у придатному інертному розчиннику або розріджувачі, наприклад, тетрагідрофурані, метиленхлориді, 1,2-диметоксietані, N,N-диметилформаміді, N,N-диметилацетаміді, N-метилпіролідін-2-оні, диметилсульфоксиді або ацетоні, та при температурі в діапазоні, наприклад, -78 - 150°C, або, звичайно приблизно при температурі навколишнього середовища.

Звичайно карбодіїмідний сполучувальний реагент застосовують у присутності органічного розчинника (переважно безводного полярного апротонного органічного розчинника) при помірній температурі, наприклад, в області -10 - 40°C, звичайно при температурі навколишнього середовища, приблизно при 20°C.

Захисні групи взагалі можна вибирати з будь-яких груп, описаних у літературі або відомих кваліфікованим хімікам як прийнятні для захисту потрібної групи, та їх можна вводити звичайними способами. Захисні групи можна видаляти будь-яким зручним способом, описаним у літературі або відомим кваліфікованим хімікам як прийнятним для видалення потрібної захисної групи, такі способи вибрано для того, щоб видаляти захисну групу з мінімальним порушенням груп в іншому місці молекули.

Конкретні приклади захисних груп надано нижче для зручності, де "нижчий", як, наприклад, у нижчому алкілі, означає, що група, на котру її нанесено, переважно має 1-4 атоми карбону. Треба розуміти, що ці приклади не є вичерпними. Подібно, надані нижче конкретні приклади способів видалення захисних груп не є вичерпними. Застосування захисних груп та не згадані конкретно способи зняття захисту, звичайно, є в межах винаходу.

Карбокси-захисна група може бути залишком утворюючого естер аліфатичного або арилаліфатичного спирту або утворюючого естер силанолу (названий спирт або силанол переважно містять 1-20 атомів карбону). Приклади карбокси-захисних груп охоплюють (1-12C)алкілі із лінійними чи розгалуженими ланцюгами (наприклад, ізопропіл, трет-бутил); нижчі алкоксіалкілі (наприклад, метоксиметил, етоксиметил, ізобутоксиметил); нижчі аліфатичні ацилоксіалкілі, (наприклад, ацетоксиметил, пропіонілоксиметил, бутирилоксиметил, півалоілоксиметил); нижчі алкоксикарбонілоксіалкілі (наприклад, 1-метоксикарбонілоксіетил, 1-етоксикарбонілоксіетил); арилалкілі (алкілі - нижчі) (наприклад, бензил, п-метоксибензил, о-нітробензил, п-нітробензил, бензгідрил та фталідил); три(нижчий алкіл)силілі (наприклад, триметилсиліл та трет-бутилдиметилсиліл); три(нижчий

алкіл)силілалкілі (алкілі - нижчі) (наприклад, триметилсилілетил) та (2-6C)алкенілі (наприклад, аліл та вінілетил). Відповідні конкретні способи видалення карбоксильних захисних груп охоплюють, наприклад, кислотну-, основно-, метало- або ферментативно-каталізований гідроліз.

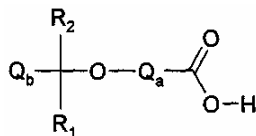
Приклади гідрокси-захисних груп охоплюють нижчі алкілі (наприклад, трет-бутил), нижчі алкенілі (наприклад, аліл); нижчі алканолі (наприклад, ацетил); нижчі алкоксикарбонілі (наприклад, трет-бутоксикарбоніл); нижчі алкенілоксикарбонілі (наприклад, алілоксикарбоніл); арил(нижчі)алкоксикарбонілі (наприклад, бензоїлоксикарбоніл, *p*-метоксибензилоксикарбоніл, *o*-нітробензилоксикарбоніл, *p*-нітробензилоксикарбоніл); три(нижчі)алкілсилілі (наприклад, триметилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл) та арил(нижчі)алкілі (наприклад, бензил).

Приклади аміно-захисних груп охоплюють формілі, аралкілі (наприклад, бензил та заміщений бензил, *p*-метоксибензил, нітробензил та 2,4-диметоксибензил, та трифенілметил); ди-*p*-анізілметил та фурилметил; нижчі алкоксикарбонілі (наприклад, трет-бутоксикарбоніл); нижчі алкенілоксикарбонілі (наприклад, алілоксикарбоніл); арил(нижчі)алкоксикарбонілі (наприклад, бензилоксикарбоніл, *p*-метоксибензилоксикарбоніл, *o*-нітробензилоксикарбоніл, *p*-нітробензилоксикарбоніл); триалкілсилілі (наприклад, триметилсиліл та трет-бутилдиметилсиліл); алкіліден (наприклад, метиліден); бензиліден та заміщені бензилідени.

Відповідні способи видалення гідрокси- та аміно-захисних груп охоплюють, наприклад, каталізований кислотами, основами, металами або ферментами гідроліз груп, як-то *p*-нітробензилоксикарбонілу, гідрогенізацію груп, як-то бензилу, та фотолітичну гідрогенізацію груп, як-то *o*-нітробензилоксикарбонілу.

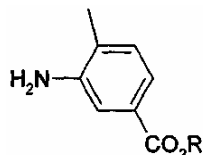
Читач посилається до Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by Jerry March, published by John Wiley & Sons 1992, для загального керівництва по умовам реакції та реагентам. Читач посилається до Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, by Green and Wuts, published by John Wiley & Sons для загального керівництва по захисним групам.

Бензойну кислоту формули II можна отримувати розщепленням її відповідного естеру, котрий, у свою чергу, можна отримувати реакцією кислоти формули IV, де  $Q_a$ ,  $Q_b$ ,  $R_1$  та  $R_2$  визначено вище, або її активованої похідної, як визначено вище,



IV

з аніліном формули V,

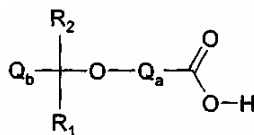


V

де  $R$  є, наприклад, нижчим алкілом або бензилом, в придатних умовах утворення амідного зв'язку, як визначено вище.

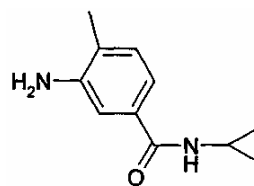
Звичайні умови охоплюють активацію карбоксильної групи сполуки формули IV, наприклад, обробку галоген-реагентом (наприклад, оксалілхлоридом) для утворення ацилгалогеніду у органічному розчиннику при температурі навколишнього середовища, а тоді реакцію активованої сполуки з аніліном формули V. Будь-які функціональні групи захищають та позбавляють захисту, за потребою.

(b) Сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, можна отримувати реакцією кислоти формули IV, або її активованої похідної, як визначено вище,



IV

з аніліном формули VI



VI

у звичайних умовах утворення амідного зв'язку, які визначено вище, де  $Q_a$ ,  $Q_b$ ,  $R_1$  та  $R_2$  визначено вище та де будь-яка функціональна група є, як варіант, захищеною та:

- (i) видаленням будь-яких захисних груп;
- (ii) як варіант, утворенням фармацевтично прийнятної солі.

Анілін формули VI можна отримувати відновленням відповідної нітросполуки, застосовуючи відповідні способи, ілюстровані у Прикладах. Звичайні умови реакції охоплюють застосування амоній форміату або газуватого водню у присутності каталізатору (наприклад, паладію-на-вуглиці) у присутності органічного розчиннику (переважно полярного протоновмісного розчиннику), переважно з нагріванням, наприклад, приблизно до 60°C. Будь-які функціональні групи захищають та позбавляють захисту, за потребою.

(c) Сполуку формули I, де замісник на  $Q_a$  або  $Q_b$  - (1-6C)алкоксил або заміщений (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно, ди-[(1-6C)алкіл]аміно або заміщений (1-6C)алкіламіно, можна отримувати алкілюванням, звичайно, у присутності придатної основи, як визначено вище, амідного похідного формули I, де замісник на  $Q_a$  або  $Q_b$  - гідроксил або аміно, відповідно.

Реакцію переважно проводять у присутності придатного інертного розчиннику або розріджува-

чу, наприклад, галогенованого розчиннику, як-то метиленхлориду, хлороформу або карбонітетрахлориду, етеру, як-то тетрагідрофурану або 1,4-діоксану, ароматичного розчиннику, як-то толуолу, або диполярного апротонного розчиннику, як-то *N,N*-диметилформаміду, *N,N*-диметилацетаміду, *N*-метилпіролідін-2-ону або диметилсульфоксиду. Звичайно, реакцію проводять при температурі в діапазоні, наприклад, 10-150°C, переважно в діапазоні 20-80°C.

Придатним алкілувальним засобом є, наприклад, будь-який засіб, відомий у рівні техніки для алкілювання гідроксиду до алкоксиду або заміщеного алкоксиду, або для алкілювання меркапто- до алкілтіо-групи, або для алкілювання аміно до алкіламіно або заміщеного алкіламіно, або для алкілювання гідрокси до гетероцикліокси, наприклад, алкілу або заміщеного алкілгалогеніду, наприклад, (1-6C)алкілхлориду, броміду, або йодиду, або заміщеного (1-6C)алкілхлориду, броміду або йодиду, або гетероцикліхлориду, броміду або йодиду у присутності придатної основи, як визначено вище.

(d) Сполуку формули I, де замісник на  $Q_a$  або  $Q_b$  - (1-6C)алканойламіно або заміщений (2-6C)алканойламіно, можна отримувати ацилюванням сполуки формули I, де замісник на  $Q_a$  або  $Q_b$  - аміно.

Придатним ацилувальним засобом є, наприклад, будь-який засіб, відомий у рівні техніки для ацилювання аміно до ациламіно, наприклад, ацилгалогеніду, наприклад, (1-6C)алканойлхлориду або броміду, звичайно, у присутності придатної основи, як визначено вище, ангідрид алканової кислоти, або змішаного ангідриду, наприклад, ангідриду (1-6C)алканової кислоти, як-то оцтового ангідриду або змішаного ангідриду, утвореного реакцією алканової кислоти та (1-6C)алкоксикарбонілгалогеніду, наприклад, (1-6C)алкоксикарбонілхлориду, у присутності придатної основи, як визначено вище. Взагалі ацилювання проводять у придатному інертному розчиннику або розріджувачі, як визначено вище, та при температурі, у діапазоні, наприклад, -30 до 120°C, звичайно, при, або близько температури навколишнього середовища.

(e) Сполуку формули I, де замісник на  $Q_b$  - (1-6C)алкансульфоніламіно можна отримувати реакцією сполуки формули I, де замісник на  $Q_b$  - аміно з (1-6C)алкансульфоновою кислотою або її активованим похідним.

Придатним активованим похідним (1-6C)алкансульфонової кислоти є, наприклад, алкансульфонілгалогенід, наприклад, алкансульфонілхлорид, утворений реакцією сульфонової кислоти та неорганічної хлоридної кислоти, наприклад, тіонілхлориду. Реакцію переважно проводять у присутності придатної основи, як визначено вище, конкретно - піридину, та у придатному інертному розчиннику або розріджувачі, як визначено вище, конкретно - метиленхлориді.

(f) Сполуку формули I, де замісник на  $Q_a$  або  $Q_b$  - аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл, ди-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, можна отримувати реакцією сполуки формули I, де замісник на  $Q_b$  - група формули -(1-6C)алкілен-Z, де Z є переносною групою з відповідним аміном.

Придатною переносною групою Z є, наприклад, галоген, як-то флуор, хлор або бром, (1-6C)алкансульфонілоксил, як-то метансульфонілоксил або арилсульфонілоксил, як-то 4-толуолсульфонілоксил.

Реакцію звичайно проводять у присутності придатної основи, як визначено вище, та у присутності придатного інертного розріджувачу або носія, які визначено вище. Реакцію звичайно проводять при температурі в діапазоні 10-150°C, переважно при приблизно 50°C.

(g) Сполуку формули I, де замісник на  $Q_a$  або  $Q_b$  - аміногрупа, можна отримувати відновленням сполуки формули I, де замісник на  $Q_a$  або  $Q_b$  - нітрогрупа.

Звичайні умови реакції охоплюють застосування амоній форміату або газуватого водню у присутності каталізатору, наприклад, металевого каталізатору, як-то паладій-на-вуглці. Альтернативно відновлення розчиненням металу можна виконувати, наприклад, застосовуючи залізо у присутності кислоти, наприклад, неорганічної або органічної кислоти, як-то хлоридної, бромідної, сульфатної, або оцтової кислоти. Реакцію звичайно проводять у присутності органічного розчиннику (переважно полярного протоновмісного розчиннику) та переважно з нагріванням, наприклад, приблизно до 60°C. Будь-які функціональні групи захищають та позбавляють захисту, за потребою.

Супроводжуючі біологічні аналізи та приклади служать для ілюстрування заявленого винаходу.

#### Біологічні Аналізи

Наступні аналізи можна застосовувати для визначення дії сполуки формули I як інгібітору кінази p38, інгібітору TNF та протиартритного засобу:

#### Аналіз Ферменту in-vitro

Аналізувалась здатність сполуки тесту до інгібування ферменту кінази p38. Визначалась активність тест-сполуки супроти кожної ізоформи p38 $\alpha$  та p38 $\beta$  ферменту.

Рекомбінантний MKK6 людини (GenBank Accession-Number G1209672) відокремлювали від відображеного клону 45578 (Genomics. 1996, 33, 151) та використовували для отримання білку у формі гібридного білку GST у векторі pGEX, застосовуючи способи, аналогічні розкритим у J. Han-et al., Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 2886-2891. p38 $\alpha$  (GenBank Accession-Number G529039) та p38 $\beta$  (GenBank Accession-Number G1469305) виділяли PCR-ампліфікацією лімфобластоїдної кДНК людини (GenBank Accession-Number GM1416) та кДНК мозку ембріону людини [синтезованого з мРНК (Clontech, catalogue no. 6525-1), застосовуючи комплект superscript Gibco для синтезу кДНК], відповідно застосовуючи олігонуклеотиди, призначені для 5' та 3' кінців генів p38 $\alpha$  та p38 $\beta$  людини, застосовуючи способи аналогічні описаним у J. Han-et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1995, 1265, 224-227 та Y. Jiang et al., Journal of Biological Chemistry. 1996, 271, 17920-17926.

Обидві ізоформи білку p38 експресували у *E.coli* у векторах PET. Ізоформи рекомбінантних p38 $\alpha$  та p38 $\beta$  людини отримували, як мічені 6His білки 5' с-тис. Білки MKK6 та p38 очищали, застосовуючи звичайні способи: GST MKK6 очищали, застосовуючи колонку з глутатіон-сефарозою, а

білки р38 очищали, застосовуючи колонки з хелатом нікелю.

Ферменти р38 активували точно перед застосуванням інкубацією з МКК6 протягом 3 годин при 30°C. Неактивований експресований в *E.coli* МКК6 утримував достатню активність до повної активації обох ізоформ р38. Інкубат для активації р38α містив р38α (50мкл 10мг/мл), МКК6 (5мкл 12мг/мл), 'буфер кінази' [550 кл; буфер з рН 7,4, який містить Трис HCl (50ммоль), EGTA (0,1ммоль), натрій ортованадат (0,1ммоль) та β-меркаптоетанол (0,1%)], Mg [75мкл 100ммоль Mg(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] та АТФ (75мкл 1ммоль). Інкубат для активації р38β був подібним до вищезгаданого за винятком вмісту ферменту р38α (82мкл при 3,05мг/мл) та 518мкл "буферу кінази". Інкубати для активації р38α та р38β були або застосовували свіжими або розподіляли на аліквоти та зберігали при -80°C.

Тест-сполуку розчиняли у ДМСО (10ммоль) та серійні розбавлення 1:3 у ДМСО поміщали у поліпропіленові планшети (Costar 3365). Розчини сполуки тоді розбавляли 1:10 у "буфері кінази" та 10мкл переносили до планшети для аналізу мікротитрування (Costar 3596). Комірки для контролю містили 10мкл (розчин 1:10 у буфері кінази) ДМСО. Тоді додавали 'Суміш для аналізу кінази' [30мкл; яка містила Основний Білок Мієліну (Sigma M-1891; 0,5мл при 6,66мг/мл розчину у "буфері кінази"), активований фермент р38α (3,8мкл) та 'Буфер кінази' (2,55мл)]. Комірки для контролю на кожному планшеті або містили вищезгадану "Суміш для аналізу кінази" (n=6 реплікатів), або містили "Суміш для аналізу кінази", де активований фермент р38 заміщали буфером кінази (n=6 реплікатів). Тоді до усіх комірок додавали 'Мічений АТФ' [10мкл; який містить 50ммоль АТФ, 5мкКи <sup>33</sup>P АТФ (Amersham International cat. no. AN9968) та 50ммоль Mg(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Для р38β у "Суміші для аналізу кінази" містилося 23мкл активованого ферменту р38β та "буфер кінази" (2,53мл). Кінцева концентрація тест-сполуки була 2,4ммоль-0,001ммоль (n=2 реплікати). Планшети для мікротитрування інкубували при температурі навколишнього середовища (з слабким пермішуванням) протягом 60 хвилин та реакцію зупиняли додаванням 20% трихлороцтової кислоти (ТСА) (50мкл). Осадковий білок збирали на фільтр-платах (PerkinElmer 6005174), застосовуючи збирач Packard Filtermate (промивання - 2% ТСА), котрий тоді сушили протягом ночі, та до кожної комірки додавали 25мкл MICROSCINT O (Packard 06013611). Планшети підраховували на сцинтиляційному лічильнику Top Count. Криві відгуку дози

створювали, застосовуючи фірмовий автоматизований блок аналізу даних та блок підгонки кривих.

Аналізи in-vitro на клітинах

(i) PBMC

Здатність тест-сполуки інгібувати продукування TNFα аналізували застосуванням моноклеарних клітин периферійної крові людини, які синтезують та секретують TNFα при стимулюванні ліпополісахаридом (LPS).

Моноклеарні клітини периферійної крові (PBMC) відокремлювали від гепаринизованої (10одиниць/мл гепарину) крові людини центрифугуванням за густиною (Lymphoprep™; Nycomed). Моноклеарні клітини ресуспендували у культуральному середовищі [середовище RPMI 1640 (Sigma R0883), яке містить 50одиниць/мл пеніциліну, 50мкг/мл стрептоміцину та 2ммоль глутаміну], доповненому 1% інактивованою теплою сироваткою АВ людини (Sigma H-1513)]. Сполуки розчиняли у ДМСО при концентрації 20ммоль, розбавляли 1:100 у культуральному середовищі і готували серійні розчини у культуральному середовищі, яке містило 1% ДМСО. PBMC (2,2x10<sup>5</sup> клітин у 160мкл культурального середовища) інкубували з 20мкл різних концентрацій тест-сполуки (дублікатні культури) або 20мкл культурального середовища, яке містить 1% ДМСО (комірки для контролю), протягом 30 хвилин при 37°C у зволоженому (5%CO<sub>2</sub>/95% повітря) інкубаторі (Corning 3595; 96-коміркові плоскодонні планшети для культури тканини). До призначених комірок додавали 20мкл ліпополісахариду [LPS *E.Coli* 0111:B4 (Sigma L-4130), кінцева концентрація 0,1мкг/мл], розчиненого у культуральному середовищі. До комірок контролю тільки із середовищем додавали 20мкл культурального середовища. На кожному 96-комірковому планшеті було шість контрольних комірок тільки із LPS та шість тільки із середовищем.

Тест-сполуку тестували на інгібіторну активність TNFα у діапазоні кінцевої концентрації доз 20ммоль-0,0001 ммоль. Кожний тест мистив відомий інгібітор TNFα, тобто MAPK-інгібітор р38, SB203580 (Lee, J.C., et al (1994) Nature 372 p.739-746). Планшети інкубували протягом 24 годин при 37°C (зволожений інкубатор), після чого 100мкл надосадової рідини видаляли з кожної комірки та зберігали при -80°C (96-коміркові круглодонні планшети; Corning 3799). У кожному зразку визначали рівні TNFα, застосовуючи ELISA для TNFα людини (застосовуючи системи спарених антитіл R&D, MAB610TaBAF210).

$$\% \text{ інгібування} = \frac{(\text{тільки LPS} - \text{тільки середовище}) - (\text{тест} - \text{концентрація} - \text{тільки середовище})}{(\text{тільки LPS} - \text{тільки середовище})} \times 100$$

(ii) Суцільна кров людини

Здатність тест-сполуки до інгібування продукування TNFα також визначали у повному аналізі крові людини. Суцільна кров людини секретує TNFα при стимуляції LPS.

Гепаринизовану (10одиниць/мл) кров людини отримували від волонтерів. До 96-коміркових круглодонних планшетів (Corning 3799) додавали

160мкл суцільної крові. Сполуки розчиняли у ДМСО при концентрації 10ммоль, розбавляли 1:100 у "культуральному середовищі" [середовище RPMI 1640 (Sigma), яке містило 50одиниць/мл пеніциліну, 50мкг/мл стрептоміцину та 2ммоль глутаміну], та далі робили серійні розбавлення культуральним середовищем, яке містило 1% ДМСО. До призначеної комірки (потроєні культури) дода-

вали 20мкл кожної тест-концентрації (діапазон кінцевої концентрації доз 10мкмоль-0,0001мкмоль). До комірки контролю додавали 20мкл культурального середовища RPMI, яке містило 1% ДМСО.

Точно перед додавання 20мкл LPS (кінцева концентрація 10мкг/мл) планшети інкубували протягом 30 хвилин при 37°C (зволожений інкубатор). До комірки контролю додавали культуральне середовище. На кожному планшеті було шість контрольних комірок тільки із LPS та шість тільки із середовищем. У кожний тест вводили відомий інгібітор синтезу/секреції TNF $\alpha$ . Планшети інкубували протягом 6 годин при 37°C (зволожений інкубатор). Планшети центрифугували (2000обертів/хвилину протягом 10 хвилин) і видаляли 80мкл плазми та зберігали при -80°C (планшети Corning 3799). Рівні TNF $\alpha$  вимірювали ELISA, застосовуючи спарені антитіла із системи R&D (номер каталогу. MAB610 та BAF210).

#### Оцінка in vivo

Здатність тест-сполуки інгібувати синтез TNF $\alpha$  in vivo аналізували у моделі відгуку від уведення ліпополісахариду (LPS) щура. Коротше, сполуку дозували перорально (100-0,3мг/кг у 20% ДМСО (Sigma D-2650)/60% ПЕГ 400 (Fisher Scientific P/3676/08)/20% стерильна деіонізована вода; 5 тварин на групу) самицям щурів Wistar Alderley Park (AP) (80-100г) у призначені моменти часу точно перед уведенням LPS. Контрольним тваринам (10 на групу) давали тільки наповнювач. LPS (LPS E.Coli 0111:B4; Sigma L-4130) вводили внутрішньовенно (30мкг у 0,2мл стерильного фізіологічного розчину (Phoenix Pharma Ltd). Контрольний групі вводили 0,2мл стерильного фізіологічного розчину. Через 60 хвилин у анестезованих тварин отримували кров, і сироватку відокремлювали після 2 годин інкубації при температурі навколишнього середовища (сепаратор сироватки Sarstedt, мікротуби 1мл, ref 41,1500,005) та центрифугували. Зразки сироватки зберігали при -80°C точно перед визначенням вмісту TNF $\alpha$  за допомогою ELISA (R&D Systems rat TNF $\alpha$  Quantiikine kit, catalogue no. SRTA00) % інгібування TNFD розраховано як

100-[(ліковані сполукою-контроль із фізрозчином)/контроль LPS-контроль із фізрозчином]x100]

#### Тестування як засобу проти артрити

Сполуку тестували на активність у моделі індукованого стінками стрептококових клітин у артрити (SCW) у щурів [для подальшої інформації дивись Carlson, R.P та Jacobsen, P.B. (1999) Зіставлення ад'юванту та індукованого стінками стрептококових клітин у артрити у щурів. У In Models of Inflammation in vivo, eds Morgan, D.W. та Marshall, LA., Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland].

Коротше, самиць щурів Lewis (160-180г) сенсibilізували внутрішньосуглобовою ін'єкцією 5мкг стінок стрептококових клітин (Lee Labs, PG-PS 100P) у 20мкл стерильного фізіологічного розчину в ліву щиколотку. Швидкість реагування аналізували через 3 доби і тварин рандомізували. Артрит індукували через 21 добу після сенсibilізації (позначено добою 0) внутрішньовенною ін'єкцією 100мкг SCW (у 500мкл стерильного фізіологічного

розчину). Сполуку дозували перорально (50-1мг/кг один раз щодоби) (4мл/кг) перед (доба -1) або після появи хвороби (доба +1) (10 тварин на тест-групу; наповнювач 0,5% (за масою/об'ємом) НРМС та 0,1% (за масою/об'ємом) естеру поліоксіетилевої кислоти 80). Тварини контролю (n=10) отримували тільки наповнювач. Охоплено також "неіндукованих" тварин (5 тварин на контрольну групу), котрим давали наповнювач. Тварин зважували щоденно від доби -1 та вимірювали діаметри щиколотки кронциркулем із ноніусом щодоби від доби -1. Після завершення доби 6, видаляли ліві задні кінцівки та розміщали у 10% формаліні для гістологічного визначення.

Хоч фармакологічні властивості сполук формули I змінювалися зі зміною структури, як очікували, взагалі сполука формули дає вище 50% інгібування р38 $\alpha$  та/або р38 $\beta$  при концентраціях менше 1мкмоль. Не спостерігали фізіологічно неприйнятної токсичності при ефективній дозі тестованої сполуки заявленого винаходу.

Наступна таблиця демонструє дані ІK<sub>50</sub> для типового вибору сполук згідно з винаходом, а також порівняльної сполуки X, розкритої у WO 00/07980, при тестуванні у вищезгаданих аналізах:

Приклад	р38а	Суцільна кров людини
	(мкмоль)	(мкмоль)
Порівняльна сполука X	4,4	>10
5[ac]	0,007	0,07
5[e]	0,01	0,52
5[y]	0,006	0,14
5I	0,007	0,30
8	0,059	1,8
23[a]	0,17	1,7

Згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, котра містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, у поєднанні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано фармацевтичну композицію для застосування у лікуванні хвороб, опосередкованих цитокінами, котра містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Композиції винаходу можуть бути у формі, придатній для перорального застосування (наприклад, як таблетки, коржі, тверді або м'які капсули, водні або олійні суспензії, емульсії, дисперсні порошки або гранули, сиропи або еліксири), для місцевого застосування (наприклад, як креми, мазі, гелі або водні або олійні розчини або суспензії), для застосування інгаляцією (наприклад, як мілко подрібнений порошок або рідкий аерозоль), для застосування інсуфляцією (наприклад, як мілко подрібнений порошок) або для парентерального застосування (наприклад, як стерильний водний або олійний розчин для внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового дозування, або як супозиторій для ректального дозування).



Композиції винаходу можна отримувати звичайними способами, застосовуючи звичайні фармацевтичні наповнювачі, добре відомі в рівні техніки. Таким чином, композиції призначені для перорального застосування, можуть містити, наприклад, один або більше барвників, підсолоджувачів, ароматизаторів та/або консервантів.

Кількість активної складової, що комбінується з одним або більше наповнювачами для отримання одиничної форми дозування, слід обов'язково змінювати залежно від лікованого пацієнта та конкретного способу застосування. Наприклад, композиція, призначена для перорального застосування людям, звичайно повинна містити, наприклад, 0,5мг-0,5г активного засобу, сполученого з прийнятною та зручною кількістю наповнювачів, котрі можуть змінюватися у межах приблизно від 5 до 98 відсотків маси загальної композиції.

Для терапевтичних або профілактичних цілей розмір дози сполуки винаходу формули I слід закономірно змінювати згідно з природою та тяжкістю станів, віком та статтю тварини або пацієнта та способом застосування згідно з добре відомими принципами медицини.

При застосуванні сполуки формули I для терапевтичних або профілактичних цілей її, звичайно, слід призначати таким чином, щоб денна доза була в діапазоні, наприклад, 0,5мг-75мг на кг маси тіла, і надавалася, якщо потрібно, у розділених дозах. Взагалі, коли застосовується парентеральний шлях, слід застосовувати нижчі дози. Таким чином, наприклад, внутрішньовенно, звичайно слід застосовувати дозу в діапазоні, наприклад, 0,5мг-30мг на кг маси тіла. Аналогічно для застосування інгаляцією слід застосовувати дозу в діапазоні, наприклад, 0,5мг-25мг на кг маси тіла. Однак, пероральне застосування є переважним, конкретно у формі таблетки. Звичайно, одиничні форми дозування повинні містити приблизно 1мг-500мг сполуки цього винаходу.

Згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у способі терапевтичного лікування людини або тварини.

Згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту.

Згідно з подальшим аспектом винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні терапевтичних станів, опосередкованих цитокінами.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування опосередкованих цитокінами хвороб або терапевтичних станів, котрий полягає в введенні теплокровній тварині ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування опосередкованих цитокінами хвороб або терапевтичних станів, котрий полягає в введенні теплокровній тварині, яка цього потребує, інгібуючої цитокін кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування опосередкованих продукуванням або дією цитокінів хвороб або терапевтичних станів, котрий полягає в введенні теплокровній тварині, яка цього потребує, інгібуючої цитокін кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб інгібування продукування або дії цитокіну у теплокровній тварині, яка цього потребує, інгібуючою кіназо р38 кількістю сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні хвороб або терапевтичних станів, опосередкованих TNF, IL-1, IL-6 або IL-8.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування хвороб або терапевтичних станів, опосередкованих TNF, IL-1, IL-6 або IL-8, котрий полягає в введенні теплокровній тварині ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні хвороб або терапевтичних станів, опосередкованих TNF.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування хвороб або терапевтичних станів, опосередкованих TNF, котрий полягає в введенні теплокровній тварині ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у інгібуванні TNF, IL-1, IL-6 або IL-8.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб інгібування TNF, IL-1, IL-6 або IL-8, котрий полягає в введенні теплокровній тварині ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у інгібуванні TNF.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб інгібування TNF, котрий полягає в введенні теплокровній тварині ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятна сіль у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні хвороб або терапевтичних станів, опосередкованих кіназою р38.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування хвороб або терапевтичних станів, опосередкованих кіна-

зою р38, котрий полягає в уведенні теплокровній тварині ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у продукуванні інгібіторної дії кінази р38.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб забезпечення інгібіторної дії кінази р38, котрий полягає в уведенні теплокровній тварині ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні ревматоїдного артриту, астми, хронічної обструктивної хвороби легень, запальної хвороби кишковика, розсіяного склерозу, СНІД, септичного шоку, застійної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця або псоріазу.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування ревматоїдного артриту, астми, хронічної обструктивної хвороби легень, запальної хвороби кишковика, розсіяного склерозу, СНІД, септичного шоку, застійної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця або псоріазу, котрий полягає в уведенні теплокровній тварині ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Сполуку формули I можна застосовувати у комбінації з іншими ліками та лікуваннями хворобливих станів, котрі, звичайно, могли б бути корисними внаслідок інгібування цитокінів, зокрема, TNF та IL-1. Наприклад, сполуку формули I можна було б застосовувати у комбінації з ліками та лікуваннями ревматоїдного артриту, астми, хронічної обструктивної хвороби легень, запальної хвороби кишковика, розсіяного склерозу, СНІД, септичного шоку, застійної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, псоріазу та інших хворобливих станів, названих раніше в цьому переліку.

Наприклад, завдяки її здатності інгібувати цитокіни, сполука формули I є цінною у лікуванні деяких запальних та незапальних хвороб, котрі тепер лікуються нестероїдними протизапальними ліками (NSAID) - інгібіторами циклооксигенази, як-то індометацином, кеторолаком, ацетилсалициловою кислотою, ібупрофеном, суліндаком, толметином та піроксикамом. Співзастосування сполуки формули I заявленого винаходу з NSAID може призводити до зниження кількості останнього засобу, потрібного для отримання терапевтичної дії. Таким чином, вірогідність несприятливої побічної дії від NSAID, як-то шлунково-кишкової дії, зменшується. Таким чином, згідно з подальшою ознакою винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, котра містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль у поєднанні або суміші з нестероїдним протизапальним засобом - інгібітором циклооксигенази та фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Сполуку формули I також можна застосовувати із протизапальними засобами, як-то інгібітором ферменту 5-ліпоксигенази.

Сполуку формули I також можна застосовувати у лікуванні таких станів, як ревматоїдного артриту, у комбінації із протиартритними засобами, як-то золотом, метотрексатом, стероїдами та пеніцилінаміном, та у таких станах, як остеоартрит, у комбінації зі стероїдами.

Сполуку формули I також можна застосовувати у дегенеративних хворобах, наприклад, остеоартриті, з хондрозахисними, протидегенеративними та/або репаративними засобами, як-то діацерхін, композиції гіалуронової кислоти, як-то гіалан, румалон, артепарон, та солями глюкозаміну, як-то антрил.

Сполуку формули I можна застосовувати у лікуванні астми у комбінації із протиастиатичними засобами, як-то стероїдами, бронходилататорами та антагоністами лейкотриєну.

Зокрема, для лікування запальних хвороб ревматоїдного артриту, псоріазу, запальної хвороби кишковика, хронічної обструктивної хвороби легень, астми та алергічного риніту сполуку заявленого винаходу можна комбінувати із засобами із групи: інгібітори TNF- $\alpha$ , анти-TNF моноклональні антитіла (як-то ремікад, CDP-870 та D.sub2.E.sub7.) та молекули TNF-рецептору імунoglobуліну (як-то Ембрел.рег.), неселективні інгібітори COX-1/COX-2 (як-то піроксикам, диклофенак, пропіонової кислоти, як-то напроксен, флупіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, фенамати, як-то мефенамінова кислота, індометацин, суліндак, апазон, піразолони, як-то фенілбутазон, саліцилати, як-то аспірин), інгібітори COX-2 (як-то мелоксикам, селекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб та еторикоксиб) низька доза метотрексату, лефуномід; циклезонід; гідроксихлорхін, d-пеніциламін, ауранофін або парентеральне або пероральне золото.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з інгібітором біосинтезу лейкотриєну, інгібітором 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоністом активації білку 5-ліпоксигенази (FLAP), як-то леутоном; ABT-761; фенлеутоном; тепоксалином; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-заміщеними)-тіофен-2-алкілсульфонамідами; 2,6-ди-трет-бутилфенолгідрозонами; метокситетрагідропіранами, як-то Zeneca ZD-2138; сполукою SB-210661; сполуками піридиніл-заміщеного 2-ціанонафталіну, як-то L-739,010; сполуками 2-ціанохіноліну, як-то L-746,530; сполуками індоли та хіноліну, як-то MK-591, MK-886, та BAY x 1005.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з антагоністом рецептору лейкотриєнів LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4., та LTE.sub4., вибраним із групи: фенотіазін-3-они, як-то L-651,392; амідіно-сполуками, як-то CGS-25019c; бензоксаламінами, як-то онтазолостом; бензолкарбохімідами, як-то BIII 284/260; та сполуками, як-то зафірлукастом, аблукастом, монтелукастом, пранлукастом, верлукастом (MK-679), RG-12525, Ro-245913, іралукастом (CGP 45715A), та BAY x 7195.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з інгібітором PDE4, охоплюючи інгібітори ізоформи PDE4D.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з антагоністами антигістаміно-

вого рецептору H.sub1. із групи: цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, астемізол, азеластин та хлорфенірамін.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з антагоністом гастрозахисного рецептору H.sub2.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з судинозвужувальним симпатоміметичним засобом  $\alpha$ .sub1.- та  $\alpha$ .sub2.-адреноміметиком з групи: пропілгекседрин, фенілеприн, фенілпропаноламін, псевдоефедрин, нафазолін гідрохлорид, оксиметазолін гідрохлорид, тетрагідрозолін гідрохлорид, ксилометазолін гідрохлорид, та етилнорепінефрин гідрохлорид.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I із протихолінергічними засобами із групи: іпратропіум бромід; тіотропіум бромід; окситропіум бромід; пірензепін; та телензепін.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з  $\beta$ .sub1 - до  $\beta$ .sub4.-адреноміметиками із групи: метапротеренол, ізопротеренол, ізопреналін, албутерол, салбутамол, формотерол, салметерол, тербуталін, орципреналін, бутолтерол метилсульфонат та пірбутерол; або метилксанінами, які охоплюють теофілін та амінофілін; натрій хромоглікатом; або антагоністом мускаринового рецептору (M1, M2, та M3).

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з миметиком інсулінподібного фактору росту типу I (IGF-1).

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I із дихальним глюкокортикоїдом зі зниженою системною побічною дією із групи: преднізон, преднізолон, флунізолід, триамнінолон ацетонід, беклометазон дипропіонат, будезонід, флутиказон пропіонат та мометазон фураат.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з інгібітором матриксних металопротеаз (MMP), тобто, стромелізинів, колагеназ та желатиназ, а також агреканаз; особливо колагенази-1 (ММП-1), колагенази-2 (ММП-8), колагенази-3 (ММП-13), стромелізину-1 (ММП-3), стромелізину-2 (ММП-10), та стромелізину-3 (ММП-11) та ММП-12.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з іншими модуляторами функції рецептору хемокіну, як-то CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 та CCR11 (для сімейства C-C); CXCR1, CXCR3, CXCR4 та CXCR5 (для сімейства C-X-C) та CX<sub>3</sub>CR1 для сімейства C-X<sub>3</sub>-C.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I із противірусними засобами, як-то вірацептом, AZT, ацикловіром та фамцикловіром та сполуками проти сепсису, як-то валантом.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I із серцево-судинними засобами, як-то блокаторами каналу кальцію, ліпідзнижувальними засобами, як-то статінами, фібратами, бета-блокаторами, інгібіторами Асе, антагоністами рецептору Ангіотензину-2 та інгібіторами агрегації тромбоцитів.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I разом зі ЦНС-засобами із групи: антидепресанти (як-то сертралін), ліки проти хвороби Паркінсона (як-то депреніл, L-допа, реку-

їп, мірапекс, інгібітори МАОВ, як-то селегін та расагілін, інгібітори comP, як-то тасмар, інгібітори A-2, інгібітори ресорбції допаміну, антагоністи NMDA, агоністи нікотину, агоністи допаміну та інгібітори нейронної синтази оксиду нітрогену) та ліки проти хвороби Альцгеймера, як-то донепезил, такрин, інгібітори COX-2, пропентофілін або метрифонат.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I із сполуками з групи: (i) інгібітори триптази; (ii) антагоністи фактору активації тромбоцитів (PAF); (iii) інгібітори ферменту перетворення інтерлейкіну (ICE); (iv) інгібітори IMPDH; (v) інгібітори адгезії молекул, які охоплюють антагоністи VLA-4; (vi) катепсини; (vii) інгібітори кінази MAP; (viii) інгібітори глюкоза-6-фосфат-дегідрогенази; (ix) антагоністи кінін-B.sub1.- та B.sub2.-рецептору; (x) засоби проти подагри, наприклад, колхіцин; (xi) інгібітори ксантиноксидази, наприклад, алопуринол; (xii) урикозуричні засоби, наприклад, пробенецид, сулфінпіразон, та бензбромарон; (xiii) засоби посилення секреції гормонів росту; (xiv) фактор трансформування росту (TGF $\beta$ ); (xv) похідний від тромбоцитів фактор росту (PDGF); (xvi) фактор росту фібробластів, наприклад, основний фактор росту фібробластів (bFGF); (xvii) фактор стимуляції колоній макрофагів-гранулоцитів (GM-CSF); (xviii) капсациновий крем; (xix) антагоністи рецептору тахікініну NK.sub1. та NK.sub3., вибрані із групи: НКП-608С; SB-233412 (талнетант); та D-4418; (xx) інгібітори еластази, вибрані із групи: UT-77 та ZD-0892; (xxi) інгібітори перетворення ферменту TNF?- (TACE); (xxii) інгібітори індукованої синтази оксиду нітрогену (iNOS) або (xxiii) гомологічна рецептору молекула хемоатрактанту, експресована на клітинах TH2, (антагоністи CRTH2).

Сполуку формули I також можна застосовувати у комбінації із засобами проти остеопорозу, як-то ролоксифеном, дролоксифеном, лазофоксифеном або фосомаксом та імунодепресантами засобами, як-то FK-506, рапаміцином, циклоспорином, азатіоприном та метотрексатом.

Сполуку формули I також можна застосовувати у комбінації з існуючими терапевтичними засобами для лікування остеоартриту. Придатні засоби, застосовані у комбінації, охоплюють звичайні нестероїдні протизапальні засоби (далі NSAID's), як-то піроксикам, диклофенак, пропіонової кислоти, як-то напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, фенамати, як-то мефенамінову кислоту, індометацин, суліндак, апазон, піразолони, як-то фенілбутозон, саліцилати, як-то аспірин, інгібітори COX-2, як-то селекоксиб, валдекоксиб, рофекоксиб та еторикоксиб, анальгетики та внутрішньосуглобове лікування, як-то кортикостероїди та гіалуронові кислоти, як-то хіалган та синвіск, та антагоністи рецептору P2X7.

Сполуку формули I також можна застосовувати у комбінації з існуючими терапевтичними засобами для лікування раку. Придатні засоби, застосовані у комбінації, охоплюють:

(i) антипроліферативні/антинеопластичні ліки та їх комбінації, які застосовано у медичній онкології, як-то алкілувальні засоби (наприклад, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамід, мустард, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан та нітрозосе-

човини); антиметаболіти (наприклад, антифолати, як-то флуорпіримідини, типу 5-флуорурацилу та тегафуру, ралтитрекседу, метотрексату, цитозинарабінозиду, гідроксисечовини, геміцитабіну та паклітакселу (Таксол®); протиракові антибіотики (наприклад, антрацикліни, подібні адриаміцину, блеоміцину, доксорубіцину, дауноміцину, епірубіцину, ідарубіцину, мітоміцину С, дактиномицину та мітраміцину); антимітотичні засоби (наприклад, алкалоїди віпса, подібні вінкрістину, вінбластину, віндезину та вінорелбіну, та таксоїди, подібні таксолу та такотрену); та інгібітори топоізомераз (наприклад, епіподофілотоксини, подібні етопосиду та теніпосиду, амсакрину, топотекану та камптецину);

(ii) цитостатичні засоби, як-то антиоестрогени (наприклад, тамоксіфен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен та іодоксифен), регулятори зниження рецептору оестрогену (наприклад, фулвестрант), антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід та ципротерон ацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад, госерелін, леупрорелін та бусерелін), прогестогени (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, як анастрозол, летрозол, воразол та ексеместан) та інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази, як-то фінастерид;

(iii) Засоби, котрі інгібують інвазію клітин раку (наприклад, інгібітори металопротеїнази, подібні марімастату, та інгібітори функції активатора рецептору плазміногену урокінази);

(iv) інгібітори функції фактору росту, наприклад, такі інгібітори охоплюють фактор росту антитіла, рецептор фактору росту антитіла (наприклад, анти-erb2 антитіло трастузумаб [Герцептин™] та антитіло анти-erb1 цетуксимаб [C225]), інгібітори фарнезилтрансферази, інгібітори тирозинкінази та інгібітори серин/треонінкінази, наприклад, інгібітори сімейства фактору епідермального росту (наприклад, інгібітори сімейства EGFR тирозинкінази, як-то N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназоліп-4-амін (гефитиніб, ZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетокси)хіназоліп-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) та 6-акриламід-N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназоліп-4-амін (CI 1033)), наприклад, інгібітори сімейства похідного від тромбоцитів фактору росту, та наприклад, інгібітори сімейства гелатинітного фактору росту;

(v) антиангіогенні засоби, як-то такі, що інгібують дію судинного ендотеліального фактору росту, (наприклад, протисудинне антитіло фактору росту ендотеліальних клітин бевацизумаб [Авастин™], сполуки, розкриті у Міжнародних заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 та WO 98/13354) та сполуки, що діють за іншими механізмами (наприклад, ліномід, інгібітори функції  $\alpha\text{v}\beta 3$  інтегрину та ангіостатин);

(vi) засоби пошкодження судин, як-то комбрестатин A4 та сполуки, розкриті у Міжнародних заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 та WO 02/08213;

(vii) антисенсове лікування, наприклад, ті, що спрямовуються на цілі, описані вище, як-то ISIS 2503, анти-рас антисенс;

(viii) підходи генної терапії, які містять, наприклад, підходи до заміни аберантних генів, як-то аберантного p53 або аберантного BRCA1 або BRCA2, GDEPT (ген-спрямована ферментна терапія пролікамі), підходи, що застосовують цитозиндеаміназу, тимідинкіназу або фермент бактеріальної нітроредуктази, та підходи до підвищення толерантності пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, як-то генна терапія полірезистентності до ліків; та

(ix) імунотерапевтичні підходи, які охоплюють, наприклад, підходи ex-vivo та in-vivo для підвищення імуногенності клітин пухлин пацієнта, як-то трансфекція цитокінами, як-то інтерлейкіном 2, інтерлейкіном 4 або фактором стимулювання колоній грнулоцитів-макрофагів, підходи для зменшення анергії Т-клітин, підходи із застосуванням трансфектованих імунних клітин, як-то цитокін трансфектованих дендритних клітин, підходи із застосуванням ліній цитокін-трансфектованих клітин пухлин та підходи із застосуванням антиідіотипічних антитіл.

При формуванні фіксованої дози у такій комбінації продуктів застосовують сполуку формули I у межах дозування, описаних тут, а інший фармацевтично активний засіб -у межах його апробованого дозування. Послідовне застосування розглядають, коли комбінація композиції є неприйнятною.

Хоч сполука формули I є корисною, головним чином, як терапевтичний засіб для застосування у теплокровних тварин (охоплюючи людину), вона також є корисною завжди, коли є потреба інгібуння дії цитокінів. Таким чином, вона є корисною як фармакологічний стандарт для застосування у розробці нових біологічних тестів та у пошуку нових фармакологічних засобів.

Винахід далі ілюстровано наступними необмежувальними прикладами, де, якщо не вказано інше:

(i) операції виконували при температурі навколишнього середовища, тобто в діапазоні 17-25°C та під атмосферою інертного газу, як-то аргону, якщо не вказано інше;

(ii) випарювання виконували роторним випарником у вакуумі та процедури змішування виконували після видалення твердих залишків фільтрації;

(iii) хроматографію на колонці (флеш-способом) та рідинна хроматографія середнього тиску (СТРХ) виконували на Merck Kieselgel silica (Art. 9385) або Merck Lichroprep Rn-18 (Art. 9303), реверсно-фазовий діоксид силіцію отримували від E. Merck, Darmstadt, Germany або високоефективну рідинну хроматографію (БЕРХ) виконували на реверсно-фазовому діоксиді силіцію C18, наприклад, на препаративній реверсно-фазовій колонці Dynamax C-18 60Å;

(iv) виходи надано тільки для ілюстрації і вони не обов'язково є максимально досяжними;

(v) структуру сполуки формули I винаходу підтверджували способами ядерного магнітного резонансу (ЯМР) та Мас-спектрометрії; Мас-спектрометричні дані бомбардуванням швидкими атомами (FAB) отримували, застосовуючи спектрометр Platform та де доцільно, отримували дані позитивного або негативного іону; величини хіміч-

них зсувів ЯМР вимірювали на дельта-шкалі [спектри протонного магнітного резонансу визначали, застосовуючи спектрометр Varian Gemini 2000, що працює при силі поля 300МГц або спектрометр Bruker AM250, що працює при силі поля 250МГц]; застосовували наступні аббревіатури: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, широкий;

(vi) точки плавлення є некорельованими та їх визначали, застосовуючи прилад автоматичного визначення точок плавлення Mettler SP62 або масляну баню; та

(vii) застосовували наступні аббревіатури:

ДМА N,N-диметилацетамід

ДМФ N,N-диметилформамід

ДХМ дихлорметан

ДМСО диметилсульфоксид

ТГФ тетрагідрофуран

NATU O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N'-тетраметилуроній гексафторфосфат

DIPEA N,N'-діізопропілетиламін

НОВТ 1-гідроксибензотриазол гідрат

EDAC 1-(3-диметиламінопропіл)-3-

етилкарбодіімід

Приклад 1

3-[[4-(бензилокси)бензоїл]аміно]-N-циклопропіл-4-метилбензамід

До розчину 4-бензилоксибензойної кислоти (11,0г, 48ммоль) у ДХМ (100мл) при 0°C додавали оксалілхлорид (8,4мл, 96ммоль), а потім ДМФ (двома краплями). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш випарювали, що дало білу тверду речовину, котру розчиняли у ДХМ (50мл). Утворений розчин додавали порціями до перемішаного розчину 3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (7,61г, 40ммоль) та піридину (7,76мл, 96ммоль) у ДХМ (100мл) при 0°C. Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Тверду складову збирали фільтрацією та промивали

три рази ДХМ, що дає названу сполуку як білу тверду речовину (13,9г, 87%);

Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 0,60 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,39 (m, 6H), 7,63 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,37 (s, 1H), 9,82 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 399.

3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензамід, як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

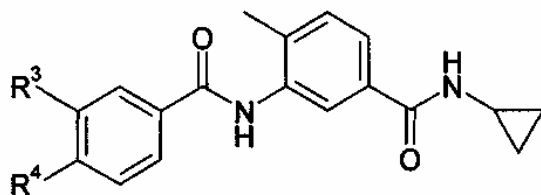
А) До перемішаного розчину 4-метил-3-нітробензоїлхлориду (20г) у метиленхлориді (200мл) при 0°C додавали суміш циклопропіламіну (7,62мл) та триетиламіну (28мл). Суміші дозволяли нагріватися до кімнатної температури та перемішували протягом наступних 16 годин. Реакційну суміш випарювали у вакуумі та додавали насичений водний розчин натрій гідрокарбонату. Осаджену тверду складову відфільтровували та промивали ізо-гексаном та сушили (магній сульфатом), що дає N-циклопропіл-4-метил-3-нітробензамід як безбарвну тверду речовину (22,9г); Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 0,60 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,67 (d, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 221.

В) Суспензія N-циклопропіл-4-метил-3-нітробензаміду (22,92г) та 10% паладію на вугіллі (2г) у абсолютному спирті (500мл) перемішували під атмосферою водню протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю (Celite®) та фільтрат випарювали до сухого стану, що дало названу сполуку як безбарвну тверду речовину (17,1г); Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 0,53 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 8,09 (d, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 191.

Приклад 2

Згідно процедури, аналогічній тій, що описана у Прикладі 1, відповідний вихідний матеріал реагував з оксаліл хлоридом, а потім 3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензамідом, що дає сполуки, описані у Таблиці 1.

Таблиця 1



R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Спосіб	Зауваження
Бензилокси	H	Прикл. 1	a
Метокси	Бензилокси	Прикл. 1	b
Метил	Бензилокси	Прикл. 1	c
Флуор	Бензилокси	Прикл. 1	d

## Зауваження

а) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMCO<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,42 (m, 7H), 7,62 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,99 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 399.

б) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMCO<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,86 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,41 (m, 6H), 7,63 (m, 3H), 7,79 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 9,86 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 429.

Застосовану як вихідний матеріал 4-(бензилокси)-3-метоксибензойну кислоту отримували наступним чином:

До перемішаного розчину 4-гідрокси-3-метоксибензойної кислоти (5г, 30ммоль) у ТГФ (15мл) додавали розчин натрій гідроксиду (3г) у воді (37,5мл). Утворену суміш охолоджували до 0°C та додавали розчин бензилхлориду (4,1мл, 34,8ммоль) у ТГФ (15мл). Утвореній суміші дозволяли нагріватися до кімнатної температури, тоді нагрівали до 70°C протягом 18 годин, а тоді до 90°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували та випарювали. Залишкову водну суміш промивали ізогексаном, тоді підкислювали 2М розчином хлоридної кислоти. Утворений осад збирали фільтрацією, промивали ізогексаном та сушили, що дало названу сполуку (5,76г, 74%); Спектр ЯМР: (DMCO<sub>6</sub>) 3,83 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,55 (dd, 1H), 12,69 (m, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 257.

с) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMCO<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,26 (m, 6H), 2,85 (m, 1H), 5,27 (β, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 9,84 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 415.

д) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMCO<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 7,42 (m, 7H), 7,65 (dd, 1H), 7,83 (m, 3H), 8,41 (d, 1H), 9,97 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 419.

4-(бензилокси)-3-флуорбензойну кислоту, застосовану як вихідний матеріал, отримували з 4-гідрокси-3-флуорбензойної кислоти, застосовуючи процедуру, аналогічну той, що застосовували для отримання 4-(бензилокси)-3-метоксибензойної кислоти; Спектр ЯМР: (DMCO<sub>6</sub>) 5,24 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,71 (m, 2H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 245.

## Приклад 3

4-(бензилокси)-3-хлор-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}бензамід

До розчину 4-(бензилокси)-3-хлорбензойної кислоти (1,5г, 5,73ммоль) у ДМФ (11,5мл) додавали 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (2,2г, 11,5ммоль), гідроксибензотриазол (1,55г, 11,5ммоль) та N-метил-морфолін (2,28мл), супроводжуваний 3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензамідом (1,09г, 5,73ммоль). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Суміш випарювали. Додавали насичений водний розчин калій карбонату, утворений осад збирали фільтрацією, промивали роз-

бавленою хлоридною кислотою, потім насиченим водним розчином калій карбонату, тоді розтирали з діетиловим етером, що дало названу сполуку як тверду речовину (2,0г, 81%); Спектр ЯМР: (DMCO<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,39 (m, 5H), 7,51 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 10,01 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 435.

4-(бензилокси)-3-хлорбензойну кислоту, застосовану як вихідний матеріал, отримували з 4-гідрокси-3-хлорбензойної кислоти, застосовуючи процедуру, аналогічну той, що застосовували для отримання 4-(бензилокси)-3-метоксибензойної кислоти (пункт (b) у розділі Приміток Прикладу 2). Спектр ЯМР: (DMCO<sub>6</sub>) 5,21 (s, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 261.

## Приклад 4

N-циклопропіл-4-метил-3-[[4-(піридин-2-ілметокси)бензоїл]аміно]бензамід

До перемішаного розчину N-циклопропіл-3-[[4-гідроксибензоїл]аміно]-4-метилбензаміду (500мг, 1,61ммоль) у ДМФ (2,5мл) додавали калій карбонат (446мг, 3,22ммоль). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, додавали 2-хлорметил-піридин гідрохлорид (291мг, 1,78ммоль) та утворену суміш перемішували й нагрівали до 50°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали насичений водний розчин калій карбонату (15мл) та етилацетат (5мл). Утворену суміш перемішували протягом 20 хвилин. Тверду речовину збирали фільтрацією, промивали насиченим водним розчином калій карбонату, етилацетатом та ізогексаном і сушили, що дало названу сполуку як тверду речовину (425мг, 60%); Спектр ЯМР: (DMCO<sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 10,00 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 401.

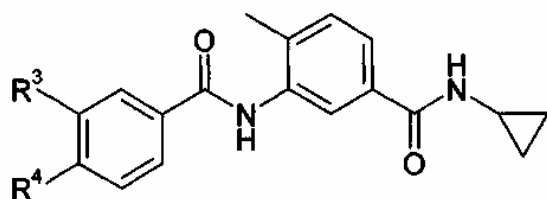
N-циклопропіл-3-[[4-гідроксибензоїл]аміно]-4-метилбензамід, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До перемішаного розчину 3-[[4-(бензилокси)бензоїл]аміно]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (11,5г, 28,8ммоль) у метанолі (250мл) додавали 10% паладій на вугіллі (1,1г) під аргоном. Атмосферу аргону заміщували гідрогеном (балон) та утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш фільтрували через діатомову землю (Целіт®) та фільтрат випарювали до сухого стану, що дало названу сполуку як безбарвну тверду речовину (8,26г, 92%); Спектр ЯМР: (DMCO<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,36 (m, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,31 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 309.

## Приклад 5

Відповідні вихідні матеріали реагували із застосуванням процедури, аналогічній описаній у Прикладі 4, що дає сполуки, описані у Таблиці 2.

Таблиця 2



R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Спосіб	Зауваження
H	1,3-тіазол-4-ілметокси	Прикл. 4	a
H	піридин-3-ілметокси	Прикл. 4	b
H	(5-метилізоксазол-3-іл)метокси	Прикл. 4	c
H	(5-хлор-1,2,3-тіадіазол-4-іл)метокси	Прикл. 4	d
H	імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметокси	Прикл. 4	e
H	(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метокси	Прикл. 4	f
H	(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метокси	Прикл. 4	g
H	1,2,5-тіадіазол-3-ілметокси	Прикл. 4	g
H	(2-карбометокси-фуран-5-іл)метокси	Прикл. 4	i
H	(2-хлор-1,3-тіазол-5-іл)метокси	Прикл. 4	j

	іл)метокси		
1,3-тіазол-4-ілметокси	H	Прикл. 4	k
(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метокси	H	Прикл. 4	l
піридин-2-ілметокси	H	Прикл. 4	m
(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метокси	H	Прикл. 4	n
1,2,5-тіадіазол-3-ілметокси	H	Прикл. 4	o
(2-хлор-1,3-тіазол-5-іл)метокси	H	Прикл. 4	p
Метокси	піридин-2-ілметокси	Прикл. 4	q
Метокси	1,3-тіазол-4-ілметокси	Прикл. 4	r
Метил	піридин-2-ілметокси	Прикл. 4	s
Метил	1,3-тіазол-4-ілметокси	Прикл. 4	t
Метил	(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метокси	Прикл. 4	u
Метил	(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метокси	Прикл. 4	v
Метил	1,2,5-тіадіазол-3-ілметокси	Прикл. 4	w
Метил	(2-карбометокси-фуран-5-іл)метокси	Прикл. 4	x
Флуор	піридин-2-ілметокси	Прикл. 4	y
Флуор	(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метокси	Прикл. 4	z
Флуор	(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метокси	Прикл. 4	aa
Флуор	1,2,5-тіадіазол-3-ілметокси	Прикл. 4	ab
Флуор	1,3-тіазол-4-ілметокси	Прикл. 4	ac



Флуор	імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметокси	Прикл. 4	ad
Хлор	піридин-2-ілметокси	Прикл. 4	ae
Хлор	1,3-тіазол-4-ілметокси	Прикл. 4	af
Н	5-циклопропіл-1,3,4-тіадіазол-2-ілметокси	Прикл. 4	ag
Н	6-бромпіридин-2-ілметокси	Прикл. 4	ah
Н	6-метилпіридин-2-ілметокси	Прикл. 4	ai
Н	4-метансульфонілбензилокси	Прикл. 4	aj
Н	6-метоксикарбонілпіридин-2-ілметокси	Прикл. 4	ak

## Зауваження

а) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,99 (m, 2H), 8,39 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,90 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 406.

б) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,36 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 9,85 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 402.

с) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 404.

д) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 8,37 (m, 1H), 9,95 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 441.

е) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,89 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,56 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 8,38 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 9,94 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 441.

ф) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,37 (m, 1H), 9,88 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 422.

г) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,26 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,82 (s, 1H),

8,00 (d, 2H), 8,37 (m, 1H), 9,85 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 420.

h) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,37 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,87 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 407.

і) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,37 (m, 1H), 9,88 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 447.

j) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,37 (m, 1H), 9,87 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 440.

к) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 8,38 (m, 1H), 9,15 (m, 1H), 9,99 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 408.

N-циклопропіл-3-[(3-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензамід, застосований як вихідний матеріал, отримували з 3-[[3-(бензилокси)бензоїл]аміно]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду, застосовуючи процедуру, аналогічну той, що застосовували для отримання

N-циклопропіл-3-[(4-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензаміду (Спосіб розділу Прикладу 4). Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,37 (dd, 4H), 7,64 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,80 (d, 2H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 309.

l) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,67 (m, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 7,27 (m, 1H),

7,35 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 9,99 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  422.

м) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,81 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 9,98 (m, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  402.

н) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,97 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  442.

о) Продукт виявив наступні дані; Мас-спектр:  $M-H^-$  407.

р) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,82 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 9,98 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  409.

q) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,59 (m, 4H), 7,79 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 9,98 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  432.

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-4-гідрокси-3-метоксибензамід, застосований як вихідний матеріал, отримували з 4-(бензилокси)-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-метоксибензаміду, застосовуючи процедуру, аналогічну той, що застосовували для отримання

N-циклопропіл-3-[(4-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензаміду (Способи розділу Прикладу 4). Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,74 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  341.

г) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,81 (m, 2H), 8,42 (m, 1H), 9,16 (m, 1H), 10,04 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  438.

с) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,83 (m, 4H), 8,36 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 9,81 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  416.

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-4-гідрокси-3-метилбензамід, застосований як вихідний матеріал, отримували з 4-(бензилокси)-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-метилбензаміду, застосовуючи процедуру, аналогічну той, що застосовували для отримання

N-циклопропіл-3-[(4-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензаміду (Способи розділу Прикладу 4). Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,85 (d, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,79 (s, 2H),

8,40 (m, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,02 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  325.

т) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,26 (m, 6H), 2,86 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,83 (m, 4H), 8,37 (m, 1H), 9,15 (m, 1H), 9,84 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  422.

у) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 2,68 (m, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 9,85 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  436.

в) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,85 (m, 3H), 8,43 (m, 1H), 9,84 (m, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  434.

w) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 8,41 (m, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,87 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  423.

х) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,25 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,81 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 9,87 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  463.

у) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,84 (m, 4H), 8,40 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 10,04 (m, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  420.

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-флуор-4-гідроксибензамід, застосований як вихідний матеріал, отримували з 4-(бензилокси)-3-флуор-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}бензаміду, застосовуючи процедуру, аналогічну той, що застосовували для отримання N-циклопропіл-3-[(4-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензаміду (Способи розділу Прикладу 4). Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,37 (m, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,60 (m, 1H); Мас-спектр:  $M-H^-$  327.

z) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,67 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 9,99 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  440.

aa) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 8,37 (m, 1H), 9,95 (m, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  438.

ab) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 8,37 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,97 (s, 1H); Мас-спектр:  $M-H^-$  425.

ас) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,86 (m, 3H), 8,37 (m, 1H), 9,16 (m, 1H), 9,94 (m, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 424.

ад) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,91 (td, 1H), 7,27 (ddd, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,55 (m, 1H), 9,91 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 459

ае) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 9,98 (m, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 436.

3-хлор-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-4-гідроксибензамід, застосований як вихідний матеріал, отримували з 4-(бензилокси)-3-хлор-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}бензаміду, застосовуючи процедуру, аналогічну той, що застосовували для отримання N-циклопропіл-3-[(4-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензаміду (Способи розділу Прикладу 4) за винятком застосування етилацетату як розчиннику замість метанолу. Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 9,87 (s, 1H), 10,79 (m, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 343.

аф) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,98 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 424.

аg) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,90 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 449.

аh) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 8,37 (m, 1H), 9,86 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 482.

ai) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 9,83 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 416.

aj) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,62 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 5,25 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,40 (s, 1H); Мас-спектр: M+Na<sup>+</sup> 501.

ак) Продукт виявив наступні дані; Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,31 (d, 1H),

7,62 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,35 (m, 2H), 9,09 (s, 1H), 9,82 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 460.

Метил 2-хлорметилнікотинат, застосований як вихідний матеріал, отримували згідно з Chem. Ber. (1987) 120, 649.

#### Приклад 6

N-циклопропіл-3-({4-[(4-метоксипіридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно)-4-метилбензамід

До перемішаного розчину N-циклопропіл-3-[(4-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензаміду (200мг, 0,64ммоль) та 4-метокси-2-гідроксиметилпіридину (500мг, 3,6ммоль) у сухому ТГФ (25мл) під атмосферою аргону додавали по-слідовно трибутилфосфін (500мг, 2,5ммоль) та диізопропіл азодикарбоксилат (500мг, 2,5ммоль). Суміш перемішували при 20°C протягом 16 годин, тоді розчинник випарювали під зниженим тиском та осад очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію, елюючи з градієнтом 0-10% метанолу у етилацетаті, що дало названу сполуку як білу тверду речовину (100мг); Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,55 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,40 (широкий s, 1H), 9,80 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 432.

4-метокси-2-гідроксиметилпіридин, застосований як вихідний матеріал, отримували згідно з J. Med. Chem. (1995) 38, 4910.

#### Приклад 7

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3,5-дифлуор-4-(піридин-2-ілметокси)бензамід

Суміш N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3,4,5-трифлуорбензаміду (100мг, 0,29ммоль), 2-піридинілметанолу (400мкл) та калій т-бутоксиду (32мг, 0,29ммоль) у NMP (600мкл) нагрівали в мікроволновій печі при 180°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували та розподіляли між насиченим водним натрій гідрокарбонатом та етилацетатом. Органічну фазу промивали розбавленою водною лимонною кислотою. Випарювання етилацетату дало забруднений продукт, котрий очищали на хроматографічній колонці з оксидом силіцію, з елюванням 0-100% етилацетатом в ізогексані. Розчинники випарювали, що дає осад, котрий розчиняли у етилацетаті, тоді екстрагували розбавленою хлоридною кислотою. Водні екстракти підлужували насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату та тоді екстрагували етилацетатом, що дало названу сполуку як тверду речовину (29мг, 23%); Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,84 (m, 4H), 8,40 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 10,14 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 436.

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3,4,5-трифлуорбензамід, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До розчину 3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (1,06г, 5,58ммоль) у ДМФ (11мл) додавали трифлуорбензойну кислоту (0,983мг, 5,58ммоль), НОBT (1,51г, 11,2ммоль) та EDAC гідрохлорид (2,14г, 11,2ммоль) та утворену суміш перемішували протягом 16 годин. Додавали наси-

чений водний натрій гідрокарбонат та названу сполуку відфільтровували (1,70г, 88%).

#### Приклад 8

N-циклопропіл-4-метил-3-{{4-[(3-метилпіридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно}бензамід

До (3-метилпіридин-2-іл)метанолу (157мг, 1,272ммоль) у ДХМ (5мл) додавали тіонілхлорид (200мкл) та суміш перемішували й нагрівали з дефлегматором протягом 4 годин. Суміш випарювали до сухого стану. До осаду додавали N-циклопропіл-3-{{4-[(4-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензамід (197мг, 0,636ммоль) та калій карбонат (176мг, 1,27ммоль) у в ацетонітрилі (5мл) та утворену суміш нагрівали при 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували та розподіляли між насиченим водним натрій гідрокарбонатом та етилацетатом. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском. Осадження із ДХМ у діетиловому етері дало названу сполуку як тверду речовину (270мг); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,39 (m, 2H), 9,81 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 416.

#### Приклад 9

N-циклопропіл-4-метил-3-{{4-(піримідин-2-ілметокси)бензоїл}аміно}бензамід

Названу сполуку отримували з 2-піримідинметанолу та N-циклопропіл-3-{{4-[(4-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензаміду згідно зі способом, застосованим для отримання в Прикладі 8, що дало названу сполуку як тверду речовину (149мг, 58%); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,83 (m, 2H), 9,80 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 403.

#### Приклад 10

N-циклопропіл-4-метил-3-{{4-(піридазин-3-ілметокси)бензоїл}аміно}бензамід

До розчину 3-піридазинілметанолу (140мг, 1,27ммоль) у ДХМ (5мл) додавали тіонілхлорид (103мкл, 1,42ммоль) та утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском та тоді до осаду у ДМСО (4мл) додавали M-циклопропіл-3-{{4-[(4-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензамід (197мг, 0,636ммоль), цезій карбонат (621мг, 1,91ммоль) та тетрабутиламоній йодид (235мг, 0,636ммоль), і утворену суміш перемішували при 60°C протягом 16 годин. Реакційну суміш додавали до 20г SCX-колонки та продукт елювали метанолом. Концентрування під зниженим тиском дало забруднений продукт, котрий подальше очищали на хроматографічній колонці з оксидом силіцію, елюючи 0-20% метанолом/1% амоній гідроксидом SG 0,88 у етилацетаті. Випарювання та розтирання із ДХМ та діетиловим етером і фільтрація дало названу сполуку як тверду речовину (15мг, 5,9%); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,37 (m, 1H), 9,24 (m, 1H), 9,86 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 401.

#### Приклад 11

N-циклопропіл-3-{{3-[(4-метоксипіридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно}-4-метилбензамід

До перемішаного розчину N-циклопропіл-3-{{3-[(4-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензаміду (200мг, 0,65ммоль) в ацетонітрилі (50мл) додавали безводний калій карбонат (220мг, 1,59ммоль) та 4-метокси-2-хлорметил-піридин гідрохлорид (150мг, 0,75ммоль). Суміш перемішували під дефлегматором протягом 16 годин, тоді фільтрували та розчинник випарювали під зниженим тиском, що дає смолу, котру розчиняли у етилацетаті/метанолі (19:1, 20мл) та очищали хроматографією на оксиді силіцію, елюючи етилацетатом/метанолом (9:1), що дає сполук як білу тверду речовину (250мг, 90%); Спектр ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>) 0,60 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,40 (d, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 432.

4-метокси-2-хлорметил-піридин гідрохлорид, застосований як вихідний матеріал, отримували згідно з J. Med. Chem. (1995) 38,4913.

#### Приклад 12

N-циклопропіл-3-{{4-[(5-гідроксипіридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно}-4-метилбензамід гідробромід

До перемішаного розчину N-циклопропіл-4-метил-3-{{4-[(5-бензилоксипіридин-2-ілметокси)бензоїл}аміно}бензаміду (1,0г, 1,97ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (10мл) додавали розчин HBr (48% у оцтовій кислоті, 30мл). Через 6 годин при 25°C розчин розбавляли етером (100мл) та утворений осад відфільтровували та сушили, що дало названу сполуку як блідо-жовту тверду речовину (610мг, 62%); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,78-7,84 (m, 3H), 8,00 (d, 2H), 8,36 (m, 2H), 9,86 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 418.

N-циклопропіл-4-метил-3-{{4-[(5-бензилоксипіридин-2-ілметокси)бензоїл}аміно}бензамід, застосований як вихідний матеріал, отримували з 5-бензилоксипіридин-2-ілметанолу (отриманого згідно з J. Med. Chem. (1977), 20, 1261) та N-циклопропіл-3-{{4-[(4-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензаміду способом, застосованим для отримання N-циклопропіл-3-{{4-[(5-(1,3-діоксолан-2-ілметокси)піридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно]-4-метилбензаміду (Приклад 14).

#### Приклад 13

N-циклопропіл-4-метил-3-{{4-[(1-оксидопіридин-2-іл)метокси]бензоїл}аміно}бензамід

N-циклопропіл-4-метил-3-{{4-[(піридин-2-ілметокси)бензоїл}аміно}бензамід (200мг, 0,5ммоль) розчиняли в дихлорметані (50мл) та перемішували поки додавали 3-хлорпербензойну кислоту (85%, 200мг). Розчин перемішували протягом однієї години при 25°C, тоді промивали двічі розчином натрій гідрокарбонату та сушили. Розчинник випарювали, що дало названу сполуку як білу тверду речовину (120мг); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,31 (d, 1H),

7,42 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,36 (m, 2H), 9,84 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  418.

#### Приклад 14

N-циклопропіл-3-[(4-{[5-(1,3-діоксолан-2-ілметокси)бензоїл]аміно}-4-метилбензамід

До перемішаного розчину N-циклопропіл-3-[(4-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензаміду (3,1г, 10ммоль) у сухому ТГФ (200мл) при 25°C додавали [5-(1,3-діоксолан-2-ілметокси)-піридин-2-іл]метанол (2,4г, 11ммоль), трифенілфосфін (2,9г, 11ммоль) та ди-трет-бутилазодикарбоксилат (2,6г, 11ммоль). Розчин перемішували протягом 16 годин, тоді розчинник випарювали та осад розчиняли у етилацетаті/метанолі (19:1, 50мл) та очищали хроматографією на оксиді силіцію, елюючи із градієнтом 5-20% метанолу у етилацетаті, що дало названу сполуку як білу тверду речовину (3,8г, 76%). Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 5,20 (m, 3H), 7,12 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 9,80 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  504.

[5-(1,3-діоксолан-2-ілметокси)-піридин-2-іл]метанол, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До перемішаного розчину [5-(1,3-діоксолан-2-ілметокси)піридин-2-іл]метилацетату (6,5г, 25,7ммоль) у етанолі (100мл) додавали натрій гідроксид (1,2г, 30ммоль) та суміш нагрівали під дефлегматором протягом години. Розчинник випарювали під зниженим тиском та осад розподіляли між водою (100мл) та етилацетатом (100мл). Органічний шар відокремлювали, сушили та випарювали, що дало названу сполуку як тверду речовину (5,4г, 99%); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 3,84 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,48 (d, 2H), 5,19 (t, 1H), 5,28 (широкий t, 1H), 7,37 (m, 2H), 8,18 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  212.

[5-(1,3-діоксолан-2-ілметокси)піридин-2-іл]метилацетат, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

Розчин 5-(1,3-діоксолан-2-ілметокси)-2-метилпіридин 1-оксиду (10г, 47,4ммоль) у оцтовому ангідриді (100мл) перемішували з дефлегматором протягом 2 годин. Реакцію охолоджували та розчинник випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали хроматографією на оксиді силіцію, елюючи 50% гексаном/етилацетатом, що дає олію (6,8г, 57%); Спектр ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>) 2,12 (s, 3H), 3,94-4,10 (m, 6H), 5,15 (s, 2H), 5,28 (t, 1H), 7,16 (m, 2H), 8,32 (d, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  254.

5-(1,3-діоксолан-2-ілметокси)-2-метилпіридин 1-оксид, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До перемішаного розчину 5-(1,3-діоксолан-2-ілметокси)-2-метилпіридину (20г, 0,1 mole) у дихлорметані (200мл) додавали порціями 3-хлорпербензойну кислоту (~80% надкислота, 24г, 0,11ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш перемішували протягом години, промивали двічі 2N натрій гідроксид (100мл) та органічний шар сушили над безводним магній сульфатом. Випарювання розчиннику дало названу сполуку як білу тверду речовину (15,4г, 73%); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 2,24

(s, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 5,16 (t, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 8,08 (d, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  212.

5-(1,3-діоксолан-2-ілметокси)-2-метилпіридин, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До перемішаного розчину 2-метил-5-гідроксипіридину (16,0г, 0,147 моль) у сухому ДМФ (100мл) при 25°C додавали порціями натрій гідрид (60% дисперсію у олії, 6,0г, 0,15 моль) протягом 10 хвилин. До суміші додавали 2-бромметил-1,3-діоксолан (16,0мл, 0,154 моль) та утворену суміш нагрівали при 100°C протягом 2 годин, охолоджували до 25°C та розбавляли льодом/водою (400г). Продукт екстрагували в діетиловий етер (400мл), сушили над безводним магній сульфатом, та розчинник випарювали під зниженим тиском, що дало названу сполуку як олію (25г, 87%); Спектр ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>) 2,50 (s, 3H), 3,94-4,04 (m, 6H), 5,27 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  196.

#### Приклад 15

N-циклопропіл-3-[(4-{[5-(2-диметиламіно)етокси]піридин-2-ілметокси)бензоїл]аміно}-4-метилбензамід

До перемішаного розчину N-циклопропіл-3-[(4-{[5-(1,3-діоксолан-2-ілметокси)бензоїл]аміно}-4-метилбензаміду (1,0г, 2ммоль) у метанолі (20мл) додавали хлоридну кислоту (36% водний розчин, 10мл). Через 2 години розчин підлужували додаванням 2N натрій гідроксиду (55мл). Осад відфільтровували та розчиняли у ТГФ (100мл), тоді перемішували поки додавали розчин диметиламіну (2М у ТГФ, 2мл, 4ммоль), титан ізопропоксиду (3мл, 10ммоль) та натрій три-ацетоксиборгідриду (2,2г, 10ммоль). Через 16 годин суміш підлужували 2N натрій гідроксидом, перемішували протягом 10 хвилин і верхній шар декантували. Нижчий шар перемішували із ТГФ (50мл) та декантували знов, комбіновані верхні шари висушували над магній сульфатом. Названу сполуку відокремлювали хроматографією на оксиді силіцію, елюючи із градієнтом 0-30% метанолу у етилацетаті, що дає смолу (120мг); Спектр ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>) 0,60 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,82 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,26 (dd, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,32 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  489.

#### Приклад 16

5-(бензилокси)-N-{[5-(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}піридин-2-карбоксамід

Названу сполуку отримували з 5-(бензилокси)піридин-2-карбоксильної кислоти та 3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензаміду згідно зі способом, описаним у Прикладі 1; Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,51 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 10,16 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+Na^+$  424.

#### Приклад 17

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-5-(піридин-2-ілметокси)піридин-2-карбоксамід

Названу сполуку отримували з N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-5-гідроксипіридин-2-карбоксаміду та 2-хлорметилпіридин гідрохлориду згідно зі способом, описаним у прикладі 4; Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 10,14 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 403.

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-5-гідроксипіридин-2-карбоксамід, застосований як вихідний матеріал, отримували з 5-(бензилокси)-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}піридин-2-карбоксаміду згідно зі способом, застосованим для отримання N-циклопропіл-3-[(4-гідроксибензоїл)аміно]-4-метилбензаміду з 3-[[4-(бензилокси)бензоїл]аміно]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (Способи розділу Прикладу 4).

#### Приклад 18

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-5-(піридин-2-ілметокси)піразин-2-карбоксамід

До 2-піридинілметанолу (300мкл) додавали натрій гідрід 60% дисперсію у олії (20мг, 1,39ммоль) під інертною атмосферою й суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Тоді додавали NMP (600мкл), супроводжуваний 5-хлор-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-піразинкарбоксамід (100мг, 0,303ммоль) та утворену суміш перемішували протягом 48 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском і осад розподіляли між насиченим водним натрій гідрокарбонатом та ДХМ. Випарювання ДХМ, осадження діетиловим етером та ізогексанами та фільтрування дало названу сполуку як тверду речовину (25мг, 20%); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,76 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 404.

5-хлор-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-піразинкарбоксамід, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До 5-гідроксипіразин-2-карбонової кислоти (1г, 1,14ммоль) додавали фосфористий оксихлорид (10мл) та фосфористий пентахлорид (4,91г). Після послаблення початкової реакції суміш нагрівали до 100°C та перемішували протягом 16 годин. Суміш охолоджували та додавали мурашину кислоту (347мл, 9,19ммоль) до перетворення всього надлишку фосфористого пентахлориду до фосфористого оксихлориду, тоді надлишок фосфористого оксихлориду ретельно випарювали, що дає осад, котрий розчиняли у ДХМ (50мл). Додавали триетиламін (10мл) та 3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензамід (1,307г) та утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарювали під зниженим тиском та осад очищали на хроматографічний колонці

з 20г оксиду силіцію, елюючи 20 метанолом/1% амоній гідроксидом SG 0,88 у етилацетаті. Сир продукт розчиняли у ДХМ та промивали насиченим водним натрій гідрокарбонатом та випарювали до сухого стану, що дало названу сполуку як тверду речовину (1,24г, 52,6%); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,62 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 9,02 (m, 1H), 9,18 (m, 1H), 10,44 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 329.

#### Приклад 19

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-6-(піридин-2-ілметокси)нікотинамід

До 2-піридинілметанолу (1мл) додавали натрій гідрід 60% дисперсію у олії (122мг, 3,05ммоль) під інертною атмосферою та утворену суміш перемішували протягом 10 хвилин, тоді додавали до суміші 6-хлор-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}нікотинамід (334мг, 1,02ммоль) та мідь (I) йодид у колідині (3мл). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, тоді - при 100°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали етилацетат та суміш фільтрували. Фільтрати концентрували під зниженим тиском та очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію, елюючи 0-100% етилацетатом у ізогексані. Розтирання з діетиловим етером дало названу сполуку як безбарвну тверду речовину (105,6мг, 26%); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,59 (m, 2H), 0,67-0,71 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,29 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,99 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 403.

6-хлор-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}нікотинамід, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До розчину 6-хлорнікотинілхлориду (7,5г, 42,61ммоль) у ДХМ (125мл), охолоджену у льоді, додавали суміш 3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (5г, 26,31ммоль) та триетиламіну (11,30мл, 81,07ммоль) у ДХМ (125мл). Утворену суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрували під зниженим тиском та осад розподіляли між ДХМ та насиченим водним розчином калій карбонату. Органічну фазу концентрували під зниженим тиском та осад розтирали діетиловим етером та ізогексаном та фільтрували, що дало названу сполуку як тверду речовину (10,56г); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,98 (s, 1H), 10,24 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 328.

#### Приклад 20

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(піридин-2-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід

До розчину 2-піридинілметанолу (258мкл, 2,67ммоль) у ТГФ (50мл), охолоджену в льодяній бані до 0°C, додавали краплями літій гексаметилдисилазид (1М розчин у ТГФ, 2,67мл, 2,67ммоль), і утворену суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C. Додавали N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-

(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід (1г, 2,67ммоль) та утворену суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском та осад розподіляли між водою та ДХМ. Концентрування органічної фази під зниженим тиском та кристалізація з ацетонітрилу дало названу сполуку як безбарвну тверду речовину (132мг, 12%); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,38 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 9,16 (s, 2H), 10,16 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 404.

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До суміші N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксаміду (3,04г, 8,82ммоль) у метанолі (160мл), охолодженій в льодяній бані до 0°C, повільно додавали розчин Охрне® (11,93г, 19,40ммоль) у воді (57мл), підтримуючи температуру нижче 10°C, і утворену суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Метанол випарювали та осад розподіляли між водою та етилацетатом. Органічну фазу промивали розсолем та концентрували під зниженим тиском, що дало названу сполуку як тверду речовину (2,385г, 72%); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 9,54 (s, 2H), 10,56 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 373.

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(метилтіо)піримідин-5-карбоксамід, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До розчину 2-(метилтіо)піримідин-5-карбонової кислоти (1,50г, 8,82ммоль) та 3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (1,68г, 8,82ммоль) у ДМФ (7,5мл) додавали НАТУ (3,69г, 9,70ммоль) та DIPEA (4,30мл, 26,46ммоль) і утворену суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Додавали насичений водний натрій гідрокарбонат та суміш екстрагували етилацетатом, промивали розсолем та концентрували під зниженим тиском, що дало названу сполуку як тверду речовину (3,04г, 100%); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 9,12 (s, 2H), 10,18 (m, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 341.

2-(метилтіо)піримідин-5-карбонова кислоту, застосована як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До розчину етил 2-(метилтіо)-5-піримідинкарбоксилату (2,68г, 13,53ммоль) у етанолі (18,6мл) додавали калій гідроксид (1,304г, 23,28ммоль) та утворену суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали під зниженим тиском та осад розподіляли між водою та діетиловим етером. Тоді підкислювали водну фазу розбавленою водною хлоридною кислотою та утворену тверду речовину відфільтровували, що дало названу сполуку як тверду речовину (1,96г, 85,2%); Спектр

ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 2,58 (m, 3H), 9,01 (s, 2H), 13,54 (m, 1H).

Етил 2-(метилтіо)-5-піримідинкарбоксилат, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До розчину етил 4-хлор-2-метилтіопіримідин-5-карбоксилату (5г, 21,49ммоль) у ТГФ (25мл) обережно додавали порошок цинку (4,213г, 64,46ммоль) та утворену суміш нагрівали з дефлегматором. Додавали льодяну оцтову кислоту (1,23мл, 21,49ммоль) та реакційну суміш перемішували та нагрівали протягом 6 годин. Суміш охолоджували та фільтрували через діатомову землю (Целіт®) та фільтрат випарювали до сухого стану, що дає твердий осад, котрий розтирали із ДХМ та ізогексаном. Фільтрат випарювали до сухого стану, що дало названу сполуку як тверду речовину (2,68г, 63%); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 1,33 (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,35 (q, 2H), 9,03 (s, 2H).

#### Приклад 21

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(імідазо[1,2-a]піридин-2-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід

Суміш N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксаміду (120мг, 0,32ммоль), імідазо[1,2-a]піридин-2-метанолу (48мг, 0,32ммоль) та калій карбонату (44мг, 0,32ммоль) у ТГФ (5мл) нагрівали до 67°C протягом 3,5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між ДХМ та водою та шари розділяли. Водний шар екстрагували ДХМ та комбіновані органічні екстракти сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували під зниженим тиском, що дає жовту олію. Цей матеріал очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію, елюючи із градієнтом 0-8% метанолу у ДХМ, що дало названу сполуку як білу тверду речовину (33мг, 23%); Спектр ЯМР: (DMCOd<sub>6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,17 (s, 2H), 10,16 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 441, M+H<sup>+</sup> 443.

Імідазо[1,2-a]піридин-2-метанол, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До суміші етилового естеру імідазо[1,2-a]піридин-2-карбонової кислоти (500мг, 2,63ммоль) у ТГФ (10мл) при 5°C додавали краплями під аргонном 1M LiAlH<sub>4</sub> у ТГФ (2,63мл, 2,63ммоль). Суміш перемішували при 5°C протягом годин та тоді гасили додаванням етилацетату (5мл) та перемішували протягом подальших 15 хвилин. Суміш розподіляли між ДХМ та водою, і шари розділяли. Органічний шар промивали розсолем, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували під зниженим тиском, що дає жовту олію. Цей матеріал очищали хроматографією на колонці з оксидом силіцію, елюючи із градієнтом 0-10% метанолу у ДХМ, що дало названу сполуку як безбарвну олію (130мг, 33%); Спектр ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>) 3,30 (br s, 1H), 4,85 (s, 2H), 6,77 (t, 1H), 7,16 (1H, dt), 7,54 (1H, s), 7,57 (1H, s), 8,08 (d, 1H).

#### Приклад 22

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(1,3-тіазол-4-ілметокси)піримідин-5-карбоксамід

До розчину тіазол-4-метанолу (79мг) у ТГФ (1мл) при 0°C під аргонем додавали 1М літій біс(триметилсиліл)амід у ТГФ (0,35мл). Через 30 хвилин додавали N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамід (127мг, 0,34ммоль) у ТГФ (3мл) та реакцію нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 5 годин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та водою, органічні фази промивали розсолем, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували. Осад очищали флеш-хроматографією на патроні з 12г оксиду силіцію, елюючи із градієнтом 0-5% Метанолу/ДХМ, що дало названу сполуку як тверду речовину (31мг, 23%); Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,63 (β, 2H), 7,36 (d, 1H) 7,67 (dd, 1H), 7,83 (dd, 2H), 8,49 (d, 1H), 9,14 (m, 2H), 10,14 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 410.

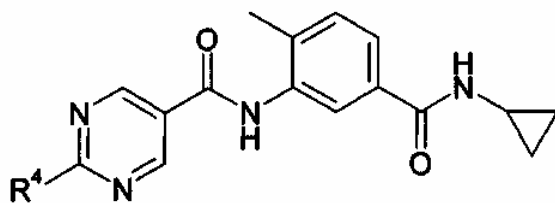
Тіазол-4-метанол, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

Літій алюмінійгідрид (1М розчин ТГФ, 1,5мл) повільно додавали до перемішаного розчину етилтіазол-4-карбоксилату (224мг) у ТГФ (4мл), охолодженого до 0°C. Реакційну суміш перемішували та дозволяли нагріватися до кімнатної температури протягом 1 години. До реакційної суміші додавали етилацетат (20мл), супроводжуваний водою (1мл), 2М розчином NaOH (2мл), тоді водою (3мл). Утворений осад відфільтровували через Целіт®. Фільтрат концентрували, що дало названу сполуку (150мг, 92%); Спектр ЯМР: (DMSO-d<sub>6</sub>) 4,12 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

#### Приклад 23

Застосовуючи процедуру, аналогічну описаній у Прикладі 22, відповідний вихідний матеріал вводили в реакцію з N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-2-(метилсульфоніл)піримідин-5-карбоксамідом, що дає сполуки, описані у Таблиці 3.

Таблиця 3



R <sup>4</sup>	Спосіб	Зауваження
тіазол-2-ілметокси	Прикл. 22	а
піримідин-2-ілметокси	Прикл. 22	б
(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)метокси	Прикл. 22	с
(1,5-диметил-1Н-піразол-3-іл)метокси	Прикл. 22	д
(1,3-диметил-1Н-піразол-5-іл)метокси	Прикл. 22	е
(3-метилпіридин-2-іл)метокси	Прикл. 22	ф
(1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл)метокси	Прикл. 22	г
ізоксихінолін-1-ілметокси	Прикл. 22	г
хінолін-2-ілметокси	Прикл. 22	і
1,3-бензотіазол-2-ілметокси	Прикл. 22	ж
1-(2-піридиніл)етокси	Прикл. 22	к



## Зауваження

а) Продукт виявив наступні дані: Мас-спектр:  $M+H^+$  410.

б) Продукт виявив наступні дані: Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) 0,50 (m, 2H), 0,61 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,71 (d, 2H), 9,05 (s, 1H), 10,07 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  405.

с) Продукт виявив наступні дані: Мас-спектр:  $M+H^+$  407.

д) Продукт виявив наступні дані: Мас-спектр:  $M+H^+$  421.

е) Продукт виявив наступні дані: Мас-спектр:  $M+H^+$  421.

ф) Продукт виявив наступні дані: Мас-спектр:  $M+H^+$  418.

г) Продукт виявив наступні дані: Мас-спектр:  $M+H^+$  457.

г) Продукт виявив наступні дані: Мас-спектр:  $M+H^+$  454.

і) Продукт виявив наступні дані: Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) 0,53 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,01 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,15 (s, 2H), 10,12 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  421.

й) Продукт виявив наступні дані: Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,18 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  458.

к) Продукт виявив наступні дані: Мас-спектр:  $M+H^+$  418.

## Приклад 24

N-циклопропіл-4-метил-3-[[4-(1-піридин-2-ілетокси)бензоїл]аміно]бензамід

До 3-[[4-(гідрокси)бензоїл]аміно]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (150мг, 0,484ммоль) у ДХМ (20мл) додавали трифенілфосфін, нанесений на полімер (937мг, 1,45ммоль) та 1-піридин-2-ілетанол (45мг, 0,363ммоль). Тоді додавали краплями діетилазодикарбоксилат (126мг, 0,726ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 17 годин при кімнатній температурі, тоді фільтрували та фільтрати випарювали. Сирий осад очищали флеш-хроматографією на оксиді силіцію, застосовуючи етилацетат у ізогексані (5-100%) як елюенті, що дало названу сполуку як безбарвну олію (22мг, 11%); Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) 0,55 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,64 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 5,60 (q, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,75 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  416.

1-піридин-2-ілетанол, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До 1-піридин-2-ілетанону (600мг, 3,18ммоль) у метанолі (10мл) додавали натрій боргідрид, нанесений на полімер, (3,0г, 9,92ммоль), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакцію фільтрували та фільтрати випарювали, що дає 1-піридин-2-ілетанол як безбарвну олію (630мг, кількісно); Спектр ЯМР:

(ДМСО- $d_6$ ) 1,38 (d, 3H), 4,71 (q, 1H), 5,30 (br, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,47 (1H, d), Мас-спектр:  $M+H^+$  192.

## Приклад 25

N-циклопропіл-3-[[4-[[5-(гідроксиметил)піридин-2-іл]метокси]бензоїл]аміно]-4-метилбензамід

До розчину метил 6-((4-[[5-[[циклопропіламіно]карбоніл]-2-метилфеніл]аміно)карбоніл]феноксид)метилнікотинату (200мг, 0,436) у ТГФ (10мл) додавали  $LiAlH_4$  (33мг, 0,871ммоль). Додатково додавали ТГФ (7мл) та суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Додавали Глауберову сіль ( $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ ) (1,0г, 3,11ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом наступних 16 годин. Суміш фільтрували та тверду речовину промивали метанолом (40мл). Фільтрати випарювали та утворений сирий матеріал очищали на SCX-патроні, що дало названу сполуку як білу тверду речовину (150мг, 80%); Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) 0,57 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 4,56 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,59 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,97 (m, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,83 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  432.

## Приклад 26

N-циклопропіл-3-[[4-[[5-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-2-іл]метокси]бензоїл]аміно]-4-метилбензамід

До метил 6-((4-[[5-[[циклопропіламіно]карбоніл]-2-метилфеніл]аміно)карбоніл]феноксид)метилнікотинату (300мг, 0,654) у ТГФ (10мл) при 0°C краплями додавали 3М розчин метилмагній броміду у діетиловому етері (0,54мл, 1,62ммоль) та утворену суміш перемішували, дозволяючи нагрітися до температури навколишнього середовища. Після 3 годин перебування реакційної суміші при кімнатній температурі краплями додали 3М розчин метилмагній броміду у діетиловому етері (0,54мл, 1,62ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та тоді обережно додавали насичений водний розчин амонію хлориду (15мл). Суміш екстрагували ДХМ (3x20мл) та органічні шари комбінували, фільтрували та фільтрати випарювали. Утворений сирий продукт очищали флеш-хроматографією на оксиді силіцію, застосовуючи етилацетат як елюент, що дає суміш продукту та відповідного метилкетону. Її розчиняли у ДХМ (5мл) та додавали тозилгідрозин, нанесений на полімер (400мг, 1,07ммоль), та оцтову кислоту (1 краплю). Після перемішування протягом 16 годин при кімнатній температурі реакційної суміші додали МР-карбонат (275мг, 0,751ммоль) та перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували та тверду складову промивали метанолом. Фільтрати та промивні рідини комбінували та випарювали, що дало названу сполуку як білу тверду речовину (65мг, 22%); Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) 0,62 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 1,52 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,19 (d,

1H), 7,86 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,88 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  460.

#### Приклад 27

N-циклопропіл-3-[[4-({5-[(диметиламіно)метил]піридин-2-іл}метокси)бензоїл]аміно]-4-метилбензамід  
До N-циклопропіл-3-[[4-({5-(гідроксиметил)піридин-2-іл}метокси)бензоїл]аміно]-4-метилбензаміду (100мг, 0,232ммоль) у ДХМ (10мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (197мг, 0,464ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (40мл), промивали 2Н-NaOH (3x15мл) і тоді розчином насиченого розсолу (20мл). Розчин альдегіду в ДХМ сушили магній сульфатом та тоді концентрували під зниженим тиском приблизно до 10мл. До цього розчину додавали диметиламін (2М у ТГФ, 0,13мл, 0,260ммоль), оцтову кислоту (2 краплі) та титан ізо-пропоксид (132мг, 0,464ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та тоді додавали натрій триацетоксиборгідрид (123мг, 0,580ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Додавали воду (4 краплі) та реакцію випарювали до сухого стану. Осад очищали основним препаративним ВТРХ, що дало названу сполуку як білу тверду речовину (30мг, 28%); Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) 0,62 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,88 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  459.

#### Приклад 28

N-циклопропіл-3-[[4-({5-[(ізопропіламіно)метил]піридин-2-іл}метокси)бензоїл]аміно]-4-метилбензамід

Застосовуючи процедуру, аналогічну описаній у Прикладі 27, окиснювали N-циклопропіл-3-[[4-({5-(гідроксиметил)піридин-2-іл}метокси)бензоїл]аміно]-4-метилбензамід та утворений альдегід реагував з ізопропіламіном, що дало названу сполуку; Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) 0,58 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,00 (d, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,87 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  473.

#### Приклад 29

N-циклопропіл-3-[[4-({6-(гідроксиметил)піридин-2-іл}метокси)бензоїл]аміно]-4-метилбензамід

3-[[4-({6-(гідрокси)бензоїл]аміно)-N-циклопропіл-4-метилбензамід (100мг, 0,323ммоль), [6-(бромметил)піридин-2-іл]метанол (71мг, 0,355ммоль) та калій карбонат (49мг, 0,355ммоль) змішували в ацетонітрилі (3мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Тоді реакцію нагрівали при 100°C у мікрохвильовій печі протягом 20 хвилин. Вод (10мл) додавали та суміш екстрагували із ДХМ (3x15мл). Органічні шари комбінували та випарювали, що дає білу тверду речовину, котру розтирали із ДХМ, що дало названу сполуку як білу тверду речовину

(80мг, 58%); Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) 0,58 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 9,82 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  432.

#### Приклад 30

Метил 6-({4-[[5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфе-ніл]аміно]карбоніл]фенокси}метил)піридин-2-карбоксилат

3-[[4-({6-(гідрокси)бензоїл]аміно)-N-циклопропіл-4-метилбензамід (200мг, 0,626ммоль), піридин (164мг, 0,710ммоль) та калій карбонат (98мг, 0,710ммоль) змішували в ацетонітрилі (6мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Тоді реакцію нагрівали при 100°C у мікрохвильовій печі протягом 20 хвилин. Додавали воду (10мл) та суміш екстрагували ДХМ (3x20мл). Органічні шари комбінували та випарювали, що дає білу тверду речовину, котру розтирали із ДХМ, що дало названу сполуку як білу тверду речовину (220мг, 74%); Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) 0,58 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 8,05 (m, 4H), 8,38 (d, 1H), 9,85 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  460.

#### Приклад 31

N-циклопропіл-3-[[4-({6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-2-іл}метокси)бензоїл]аміно]-4-метилбензамід

До метил 6-({4-[[5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфе-ніл]аміно]карбоніл]фенокси}метил)піридин-2-карбоксилату (139мг, 0,303ммоль) у ТГФ (5мл) при 0°C додавали краплями 3М розчин метилмагній броміду у діетиловому етері (0,44мл, 1,32ммоль). Суміш перемішували у льодяній бані, що плавилась. Через 3 години реакції при кімнатній температурі додавали краплями 3М розчин метилмагній броміду у діетиловому етері (0,50мл, 1,50ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин та тоді обережно додавали насичений водний розчин амоній хлориду (15мл). Суміш екстрагували ДХМ (3x20мл) та органічні шари комбінували, фільтрували та фільтрати випарювали. Цю сиру тверду речовину розчиняли у ДХМ (5мл) та додавали тозилгідразин, нанесений на полімер (100мг, 0,268ммоль), і оцтову кислоту (2 краплі), та суміш перемішували протягом години. Реакційну суміш фільтрували та тверду речовину промивали метанолом (10мл), фільтрати та промивні рідини комбінували та випарювали до сухого стану. Утворений сирий продукт очищали флеш-хроматографією на оксиді силіцію, застосовуючи етилацетат у ізо-гексані (50 до 100%) як елюент, що дало названу сполуку як білу тверду речовину (47мг, 34%); Спектр ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 9,81 (s, 1H); Мас-спектр:  $M+H^+$  460.

#### Приклад 32

N-циклопропіл-3-((4-((6-((2-діетиламіно)етокси)метил)піридин-2-іл)метокси)бензоїл)аміно)-4-метилбензамід

До 60% дисперсії NaH у мінеральній олії (25мг, 0,625ммоль) у ДМА (4мл) додавали N,N-діетилетаноламін (24мг, 0,205ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Розчин 3-((4-((6-((бромметил)піридин-2-іл)метокси)бензоїл)аміно)-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (77мг, 0,155ммоль) у ДМА (2мл) додавали краплями до реакції, котру тоді перемішували протягом години при кімнатній температурі. Реакцію гасили додаванням води (1мл) та очищали препаративною ВТРХ, що дало названу сполуку як білу тверду речовину (29мг, 35%); Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 0,96 (t, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,64 (t, 2H), 2,86 (m, 1H), 3,59 (t, 2H), 4,59 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 9,83 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 531.

3-((4-((6-((бромметил)піридин-2-іл)метокси)бензоїл)аміно)-N-циклопропіл-4-метилбензамід, застосований як вихідний матеріал, отримували наступним чином:

До 3-((4-((гідрокси)бензоїл)аміно)-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (1,50г, 4,84ммоль) та калій карбонату (3,34г, 24,2ммоль) при нагріванні у ацетонітрилі з дефлегматором (20мл) додавали розчин 2,6-біс(бромметил)піридину (5,13г, 19,4ммоль) в ацетонітрилі (10мл) через 25 хвилин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури та додавали воду (20мл). Суміш екстрагували ДХМ (3x30мл), органічні шари комбінували та випарювали твердого залишку, котрий розтирали з гарячим етилацетатом, що дає 3-((4-((6-((бромметил)піридин-2-іл)метокси)бензоїл)аміно)-N-циклопропіл-4-метилбензамід як білу тверду речовину (1,449г, 61%); Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 9,85 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 494, 496 Вг-шаблон.

#### Приклад 33

N-циклопропіл-3-((4-((6-((2-диметиламіно)етокси)метил)піридин-2-іл)метокси)бензоїл)аміно)-4-метилбензамід

Згідно процедури, аналогічній описаній у Прикладі 32, 2-диметиламіноетанол реагував з 3-((4-((6-((бромметил)піридин-2-іл)метокси)бензоїл)аміно)-N-циклопропіл-4-метилбензамід, що дало названу сполуку; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,37 (d, 1H), 9,83 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 503.

#### Приклад 34

N-циклопропіл-3-((4-((6-((2-метоксіетил)аміно)піридин-2-іл)метокси)бензоїл)аміно)-4-метилбензамід

Суміш N-циклопропіл-4-метил-3-((4-((6-бром-2-піридиніл)метокси)бензоїл)аміно)-бензаміду

(100мг, 0,21ммоль), 2-метоксіетиламіну (500мкл) та NMP (500мкл) нагрівали до 190°C у мікроволнової печі протягом 90 хвилин. Охолоджену реакційну суміш елювали ізогексаном, тоді - етилацетатом через патрон з оксиду силіцію, що дає сирий продукт, котрий розтирали з діетиловим етером, що дало названу сполуку як тверду речовину (36мг); Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,31 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,47 (d, 1H), 6,61 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,97 (m, 2H), 8,37 (m, 1H), 9,84 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 475.

#### Приклад 35

N-циклопропіл-3-((4-((6-((2-диметиламіно)етил)аміно)піридин-2-іл)метокси)бензоїл)аміно)-4-метилбензамід

Згідно процедури, аналогічній описаній у Прикладі 34, 2-диметиламіноетиламін реагував з N-циклопропіл-4-метил-3-((4-((6-бром-2-піридиніл)метокси)бензоїл)аміно)бензамідом, що дало названу сполуку; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,16 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,43 (t, 2H), 2,86 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,38 (t, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,36 (m, 1H), 9,83 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 488.

#### Приклад 36

N-циклопропіл-4-метил-3-((4-((5-метилізоксазол-3-іл)метокси)бензоїл)аміно)бензамід гідрохлорид

До розчину N-циклопропіл-4-метил-3-((4-((5-метилізоксазол-3-іл)метокси)бензоїл)аміно)бензаміду (20мг, 0,05ммоль) у 1:1 ДХМ та метанолі (2,0мл) додавали хлоридну кислоту (0,05ммоль). Розчинник випарювали, що дало названу сполуку; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 9,82 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 404, M+Na<sup>+</sup> 428.

#### Приклад 37

N-циклопропіл-4-метил-3-((4-((5-метилізоксазол-3-іл)метокси)бензоїл)аміно)бензамід гідробромід

Згідно процедури, аналогічній описаній у Прикладі 36, N-циклопропіл-4-метил-3-((4-((5-метилізоксазол-3-іл)метокси)бензоїл)аміно)бензамід реагував із бромідною кислотою, що дало названу сполуку; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d6</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 9,82 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>-</sup> 404, M+Na<sup>+</sup> 428.

#### Приклад 38

N-циклопропіл-4-метил-3-((4-((5-метилізоксазол-3-іл)метокси)бензоїл)аміно)бензамід метансульфонат

Згідно процедури, аналогічній описаній у Прикладі 36, N-циклопропіл-4-метил-3-((4-((5-метилізоксазол-3-іл)метокси)бензоїл)аміно)бензамід реагував із метилсульфою, що дало названу сполуку;

Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 12,12 (br s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 404, M+Na<sup>+</sup> 428.

#### Приклад 39

N-циклопропіл-4-метил-3-[[4-(піридин-2-ілметокси)бензоїл]аміно]бензамід гідрохлорид

Згідно процедури, аналогічній описаній у Прикладі 36, N-циклопропіл-4-метил-3-[[4-(піридин-2-ілметокси)бензоїл]аміно]бензамід реагував із хлоридною кислотою, що дало названу сполуку; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,19 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 9,85 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 401.

#### Приклад 40

N-циклопропіл-4-метил-3-[[4-(піридин-2-ілметокси)бензоїл]аміно]бензамід сульфат

Згідно процедури, аналогічній описаній у Прикладі 36, N-циклопропіл-4-метил-3-[[4-(піридин-2-ілметокси)бензоїл]аміно]бензамід реагував із сульфаною кислотою, що дало названу сполуку; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 0,56 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,36 (m, 2H), 8,80 (m, 1H), 9,85 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 401.

#### Приклад 41

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-флуор-4-(піридин-2-ілметокси)бензамід гідрохлорид

Згідно процедури, аналогічній описаній у Прикладі 36, N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-флуор-4-(піридин-2-ілметокси)бензамід реагував із хлоридною кислотою, що дало названу сполуку; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,84 (m, 5H), 8,40 (m, 2H), 8,83 (m, 1H), 10,07 (br s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 420.

#### Приклад 42

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-флуор-4-(піридин-2-ілметокси)бензамід гідробромід

Згідно процедури, аналогічній описаній у Прикладі 36, N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-флуор-4-(піридин-2-ілметокси)бензамід реагував із бромідною кислотою, що дало названу сполуку; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,82 (m, 4H), 8,17 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 9,92 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 420.

#### Приклад 43

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-флуор-4-(піридин-2-ілметокси)бензамід метансульфонат

Згідно процедури, аналогічній описаній у Прикладі 36, N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-3-флуор-4-(піридин-2-ілметокси)бензамід реагував із метилсульфо кислотою, що дало названу сполуку; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,86 (m, 3H), 8,25 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 9,95 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 420.

#### Приклад 44

2-(1,3-бензотіазол-2-ілметокси)-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}піримідин-5-карбоксамід гідробромід

Згідно процедури, аналогічній описаній у Прикладі 36, 2-(1,3-бензотіазол-2-ілметокси)-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}піримідин-5-карбоксамід реагував із бромідною кислотою, що дало названу сполуку; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (β, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 9,19 (s, 1H), 10,09 (s, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 458.

#### Приклад 45

2-(1,3-бензотіазол-2-ілметокси)-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}піримідин-5-карбоксамід метансульфонат

Згідно процедури, аналогічній описаній у Прикладі 36, 2-(1,3-бензотіазол-2-ілметокси)-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}піримідин-5-карбоксамід реагував із метилсульфо кислотою, що дало названу сполуку; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 9,17 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 10,78 (brs, 1H); Мас-спектр: M-H<sup>+</sup> 458.

#### Приклад 46

N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-5-(піридин-2-ілметокси)піридин-2-карбоксамід гідробромід

Згідно процедури, аналогічній описаній у Прикладі 36, N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-5-(піридин-2-ілметокси)піридин-2-карбоксамід реагував із бромідною кислотою, що дало названу сполуку; Спектр ЯМР: (ДМСО<sub>d</sub>) 0,58 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,34 (m, 2H), 8,53 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 10,13 (s, 1H); Мас-спектр: M+H<sup>+</sup> 403.