



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94571 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 213/79 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 35/00

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

(54) ПОХІДНІ 3-АРИЛАМІНОПІРИДИНІВ

1

2

(21) a200704548

(22) 19.10.2005

(24) 25.05.2011

(86) PCT/EP2005/011257, 19.10.2005

(31) 04024967.4

(32) 20.10.2004

(33) EP

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) АБЕЛЬ УЛЬРИХ, DE, ДЕППЕ ХОЛЬГЕР, DE,
ФОЙРЕР АХІМ, DE, ГРЕДЛЕР УЛЬРИХ, DE, ОТТЕ
КЕРСТІН, DE, ЗЕКУЛ РЕНАТА, DE, ТІСМАНН
МАЙНОЛЬФ, DE, ГОУТОПОУЛОС АНДРЕАС, US,
ШВАРЦ МАТТІАС, CH, ДЗЯНЬ СЮЛЯНЬ, US

(73) МЕРК СЕРОНО С.А., CH

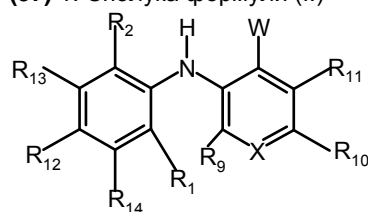
(56) WO 03/101988 A

WO 99/01421 A

WO 00/42029 A

DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
1985, XP002316816 retrieved from STN Database
accession no. 1985:149069 & N. A. ORLOVA ET AL.:
"Reaction of polyfluoro-substituted pyridine- and
naphthalenecarboxylic acids with
bromomagnesylniline" IZVESTIYA SIBIRSKOGO
OTDELENIYA AKADEMII NAUK SSSR SERIYA
KHIMICHESKIKH NAUK, no. 6, 1984, pages 93-97,
NOVOSIBIRSK, RUM. H. SHERLOCK ET AL.: "Antiallergy agents. 1.
Substituted 1,8-naphthyridin-2(1H)-ones as inhibitors
of SRS-A release" JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY., vol. 31, 1988, pages 2108-2121,
XP002316814 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,
WASHINGTON, US

(57) 1. Сполука формули (II)



(II)

фармацевтично прийнятна сіль, сольват або про-
ліки відповідної сполуки,

де:

R₁, R₂, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ та R₁₄ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, галоген, ціано-, нітро-, азидогрупа, -OR₃, -NR₄C(O)OR₆, -OC(O)R₃, -NR₄S(O)_jR₆, -S(O)_jNR₃R₄, -S(O)_jNR₄C(O)R₃, -C(O)NR₄S(O)_jR₆, S(O)_jR₆, -NR₄C(O)R₃, -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(O)NR₃R₄, -NR₅C(NCN)NR₃R₄, -NR₃R₄ та C₁-C₁₀-алкіл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкілалкіл, -S(O)_j(C₁-C₆-алкіл), -S(O)_j(CR₄R₅)_m-арил, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, -O(CR₄R₅)_m-арил, -NR₄(CR₄R₅)_m-арил, -O(CR₄R₅)_m-гетероарил, -NR₄(CR₄R₅)_m-гетероарил, -O(CR₄R₅)_m-гетероцикліл, -NR₄(CR₄R₅)_m-гетероцикліл та -S(C₁-C₂-алкіл), заміщений 1-5 атомами F, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

R₃ вибраний з групи, яку складають водень, трифторметил, C₁-C₁₀-алкіл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкілалкіл, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероциклілалкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним; або арил, який є заміщеним або незаміщеним 1-5 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають оксогрупа, галоген, нітрогрупа, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, азидогрупа, NR'SO₂R'', SO₂NR'', C(O)R', C(O)OR', OC(O)R', NR'C(O)OR''', NR'C(O)R'', C(O)NR'R'', SR''', S(O)R''', SO₂R', NR'R'', NR'C(O)NR'R'', NR'C(NCN)NR''R'', OR', арил, гетероарил, арилалкіл, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероциклілалкіл;

R₄ вибраний з групи, яку складають водень та C₁-C₆-алкіл, де алкіл може бути заміщеним або незаміщеним; або

R₃ та R₄ можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членний гетероарил або гетероцикл, кожний з яких є заміщеним або незаміщеним;

(13) C2

(11) 94571

(19) UA

R₅ вибраний з групи, яку складають водень та C₁-C₆-алкіл, де алкіл може бути заміщеним або незаміщеним; або

R₄ та R₅ можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членний карбоцикл, гетероарил або гетероцикл, кожний з яких є заміщеним або незаміщеним;

R₆ вибраний з групи, яку складають трифторметил та C₁-C₁₀-алкіл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліалкіл та гетероцикліалалкіл, де кожний алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліалкіл є заміщеним або незаміщеним;

R', R'' та R''' незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, C₁-C₄-алкіл, C₂-C₄-алкеніл, арил та арилалкіл;

R''' вибраний з групи, яку складають C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкеніл, арил та арилалкіл;

W вибраний з групи, яку складають гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми, або гетероцикліалкіл, що містить 1-4 гетероатоми, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками ZR₁₅; або W є -C(O)OR₁₅, -C(O)NR₄R₁₅, -C(O)NR₄OR₁₅, -C(O)(C₃-C₁₀-циклоалкіл), -C(O)(гетероцикліалкіл), S(O)_jNR₄R₁₅, S(O)_jNR₄OR₁₅, -S(O)_jNR₄C(O)R₁₅, -C(O)NR₄S(O)_jR₆, -C(O)NR₄NR₄R₁₅, -C(O)C(O)R₁₅, -C(O)CR'R''C(O)R₁₅, -NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'S(O)_jR', -NRC(O)NR'R'', NR'S(O)_jNR'R'' або -C(O)NR₄NR₄C(O)R₁₅;

та у разі, якщо W - C(O)OH, то R₁, R₂, R₁₂, R₁₃ та R₁₄ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, галоген, ціано-, нітро-, азидогрупа, -NR₄C(O)OR₆, -OC(O)R₃, -NR₄S(O)_jR₆, -S(O)_jNR₃R₄, -S(O)_jNR₄C(O)R₃, -C(O)NR₄S(O)_jR₆, S(O)_jR₆, -NR₄C(O)R₃, -NR₅C(O)NR₃R₄, -NR₅C(NCN)NR₃R₄ та C₁-C₁₀-алкіл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкілалкіл, -S(O)_j(C₁-C₆-алкіл), -S(O)_j(CR₄R₅)_m-арил, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліалкіл, гетероцикліалалкіл, -O(CR₄R₅)_m-арил, -NR₄(CR₄R₅)_m-арил, -O(CR₄R₅)_m-гетероарил, -NR₄(CR₄R₅)_m-гетероарил, -O(CR₄R₅)_m-гетероцикліалкіл, -NR₄(CR₄R₅)_m-гетероцикліалкіл та -S(C₁-C₂-алкіл), заміщений 1-5 атомами F, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліалкіл є заміщеним або незаміщеним; -NR₃₃R₄₄, C(O)NR₃R₄₄ або OR₃₃, де R₃₃ вибраний з групи, яку складають водень, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₂-C₁₀-алкіл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкілалкіл, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліалкіл та гетероцикліалалкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероарил та гетероцикліалкіл є заміщеним або незаміщеним; та R₄₄ вибраний з групи, яку складають водень, CF₃, CHF₂, CH₂F та C₂-C₆-алкіл;

Z - зв'язок, NR₁₆, O, NR₁₆SO₂ або S;

R₁₅ незалежно вибраний з групи, яку складають водень, трифторметил, C₁-C₁₀-алкіл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліалкіл та гетероцикліалалкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліалкіл є заміщеним або незаміщеним;

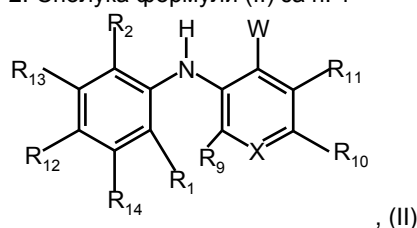
R₁₆ вибраний з групи, яку складають водень та C₁-C₁₀-алкіл, або R₁₅ та R₁₆ утворюють спільно 4-10-членний цикл з 1 атомом або 2 атомами N та функціальною атомом O, причому згаданий цикл є заміщеним або незаміщеним;

X - N або N→O;

m - 0, 1, 2, 3, 4 або 5; та

j - 1 або 2, за умови, що 3-(4-метоксифеніламіно)ізонікотинова кислота, метиловий складний ефір 3-феніламіноізонікотинової кислоти, 2,3,6-трифтор-5-феніламіноізонікотинова кислота та етиловий складний ефір 3-оксо-3-(3-феніламінопіридин-4-іл)-пропіонової кислоти не включені до сполук формули II.

2. Сполука формули (II) за п. 1



фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки відповідної сполуки, де:

R₁, R₂, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ та R₁₄ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, галоген, ціано-, нітро-, азидогрупа, -OR₃, -NR₄C(O)OR₆, -OC(O)R₃, -NR₄S(O)_jR₆, -S(O)_jNR₃R₄, -S(O)_jNR₄C(O)R₃, -C(O)NR₄S(O)_jR₆, S(O)_jR₆, -NR₄C(O)R₃, -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(O)NR₃R₄, -NR₅C(NCN)NR₃R₄, -NR₃R₄ та C₁-C₁₀-алкіл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкілалкіл, -S(O)_j(C₁-C₆-алкіл), -S(O)_j(CR₄R₅)_m-арил, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліалкіл, гетероцикліалалкіл, -O(CR₄R₅)_m-арил, -NR₄(CR₄R₅)_m-арил, -O(CR₄R₅)_m-гетероарил, -NR₄(CR₄R₅)_m-гетероарил, -O(CR₄R₅)_m-гетероцикліалкіл, -NR₄(CR₄R₅)_m-гетероцикліалкіл та -S(C₁-C₂-алкіл), заміщений 1-5 атомами F, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліалкіл є заміщеним або незаміщеним;

R₃ вибраний з групи, яку складають водень, трифторметил, C₁-C₁₀-алкіл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкілалкіл, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліалкіл та гетероцикліалалкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероарил та гетероцикліалкіл є заміщеним або незаміщеним; або арил, який є заміщеним або незаміщеним 1-5 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають оксогрупа, галоген, нітрогрупа, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, азидогрупа, NR'SO₂R''', SO₂NR'', C(O)R', C(O)OR', OC(O)R', NR'C(O)OR''', NR'C(O)R'', C(O)NR'R'', SR''', S(O)R''', SO₂R', NR'R'', NR'C(O)NR'R'', NR'C(NCN)NR'R'', OR', арил, гетероарил, арилалкіл, гетероарилалкіл, гетероцикліалкіл та гетероцикліалалкіл;

R₄ вибраний з групи, яку складають водень або C₁-C₆-алкіл, де алкіл може бути заміщеним або незаміщеним; або

R_3 та R_4 можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членний гетероарил або гетероцикл, кожний з яких є заміщеним або незаміщеним;

R_5 вибраний з групи, яку складають водень та C_1 - C_6 -алкіл, де алкіл може бути заміщеним або незаміщеним; або

R_4 та R_5 можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членний карбоцикл, гетероарил або гетероцикл, кожний з яких є заміщеним або незаміщеним;

R_6 вибраний з групи, яку складають трифторметил та C_1 - C_{10} -алкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероцикліалкіл, де кожний алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

R' , R'' та R''' незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, арил та арилалкіл;

R''' вибраний з групи, яку складають C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкеніл, арил та арилалкіл;

W вибраний з групи, яку складають гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми, або гетероцикліл, що містить 1-4 гетероатоми, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками ZR_{15} ; або W - $-C(O)OR_{15}$, $-C(O)NR_4R_{15}$, $-C(O)NR_4OR_{15}$, $-C(O)(C_3-C_{10}\text{-циклоалкіл})$, $-C(O)(\text{гетероцикліл})$, $S(O)_jNR_4R_{15}$, $S(O)_jNR_4OR_{15}$, $-S(O)_jNR_4C(O)R_{15}$ або $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$;

та у разі, якщо W - $C(O)OH$, то R_1 , R_2 , R_{12} , R_{13} та R_{14} незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, галоген, ціано-, нітро-, азидогрупа, $-NR_4C(O)OR_6$, $-OC(O)R_3$, $-NR_4S(O)_jR_6$, $-S(O)_jNR_3R_4$, $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$, $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$, $S(O)_jR_6$, $-NR_4C(O)R_3$, $-NR_5C(O)NR_3R_4$, $-NR_5C(NCN)NR_3R_4$ та C_1 - C_{10} -алкіл, C_2 - C_{10} -алкеніл, C_2 - C_{10} -алкініл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкілалкіл, $-S(O)_j(C_1-C_6\text{-алкіл})$, $-S(O)_j(CR_4R_5)_m$ -арил, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, $-O(CR_4R_5)_m$ -арил, $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -арил, $-O(CR_4R_5)_m$ -гетероарил, $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -гетероарил, $-O(CR_4R_5)_m$ -гетероцикліл, $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -гетероцикліл та $-S(C_1-C_2\text{-алкіл})$, заміщений 1-5 атомами F, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним; $-NR_{33}R_{44}$, $C(O)NR_3R_{44}$ або OR_{33} , де R_{33} вибраний з групи, яку складають водень, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2 - C_{10} -алкіл, C_2 - C_{10} -алкеніл, C_2 - C_{10} -алкініл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкілалкіл, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероцикліалкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним, та R_{44} вибраний з групи, яку складають водень, CF_3 , CHF_2 , CH_2F та C_2 - C_6 -алкіл;

Z - зв'язок, NR_{16} , O, $NR_{16}SO_2$ або S;

R_{15} незалежно вибраний з групи, яку складають водень, трифторметил, C_1 - C_{10} -алкіл, C_2 - C_{10} -алкеніл, C_2 - C_{10} -алкініл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероцикліалкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил,

гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

R_{16} вибраний з групи, яку складають водень або C_1 - C_{10} -алкіл, або R_{15} та R_{16} утворюють спільно 4-10-членний цикл з 1 атомом або 2 атомами N та факультативно атомом O, причому згаданий цикл є заміщеним або незаміщеним;

X - N або $N \rightarrow O$;

m - 0, 1, 2, 3, 4 або 5; та

j - 1 або 2;

за умови, що 3-(4-метоксифеніламіно)ізонікотина кислота, метиловий складний ефір 3-феніламіноізонікотина кислоти, 2,3,6-трифтор-5-феніламіноізонікотина кислота та етиловий складний ефір 3-оксо-3-(3-феніламінопіридин-4-іл)-пропіонової кислоти не включені до сполук формули II.

3. Сполука формули (II) за п. 1 або п. 2, де

R_1 , R_2 , R_9 , R_{11} вибрані незалежно один від одного з групи, яку складають водень, галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, ціано-, нітрогрупа, OR_3 або NR_3R_4 , де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл факультативно заміщений 1-5 галогенами;

R_{10} та R_{12} вибрані незалежно один від одного з групи, яку складають водень, галоген, C_1 - C_{10} -алкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл, C_2 - C_{10} -алкеніл, C_2 - C_{10} -алкініл, ціано-, нітро-, азидогрупа; $NR_4SO_2R_6$, $SO_2NR_3R_4$, SO_2R_6 , $C(O)NR_3R_4$, $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$, $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$, OR_3 , NR_3R_4 або $-S(C_1-C_2\text{-алкіл})$, заміщений 1-5 атомами F, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

R_{13} та R_{14} вибрані незалежно один від одного з групи, яку складають H, F, Cl та C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, де кожний алкіл, алкеніл, циклоалкіл, алкініл факультативно додатково заміщений 1-5 галогенами;

W вибраний з групи, яку складають гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми, гетероцикліл, що містить 1-4 гетероатоми, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1-3 замісниками ZR_{15} , або W - $-C(O)OR_{15}$, $-C(O)NR_4R_{15}$, $-C(O)NR_4OR_{15}$, $-C(O)(C_3-C_{10}\text{-циклоалкіл})$, $-C(O)(C_2-C_{10}\text{-алкіл})$, $-S(O)_jNR_4C(O)R_{15}$, $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$, $S(O)_jN$, NR_4R_{15} або $S(O)_jNR_4OR_{15}$;

Z вибраний з групи, яку складають NR_{16} , $NR_{16}SO_2$ або O;

R_{15} вибраний з групи, яку складають водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкеніл, C_4 - C_6 -циклоалкілалкіл, де алкіл або алкеніл може бути додатково заміщений 1 або 2 такими замісниками: OH, O- C_1 - C_4 -алкіл або $NR'R''$;

R_{16} вибраний з групи, яку складають водень та C_1 - C_4 -алкіл;

кожний з R' та R'' незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, арил та арилалкіл; за умови, що 3-(4-метоксифеніламіно)ізонікотина кислота, метиловий складний ефір 3-феніламіноізонікотина кислоти, 2,3,6-трифтор-5-феніламіноізонікотина кислота та етиловий складний ефір 3-оксо-3-(3-феніламінопіридин-4-іл)-пропіонової кислоти не включені до сполук формули II.

4. Сполука формули (II) за будь-яким із пп. 1-3, де

R_1 незалежно вибраний з групи, яку складають H та F;

R_2 незалежно вибраний з групи, яку складають водень, F, Cl, Me, де метильна група факультативно заміщена 1-3 атомами фтору;

R_9 незалежно вибраний з групи, яку складають H, F, Cl;

R_{10} незалежно вибраний з групи, яку складають H, F, Cl, Br, нітрогрупа, Me, OMe, де метильні групи факультативно заміщені 1-3 атомами фтору, $SO_2NR_3R_4$ або $C(O)NR_3R_4$, де R_3 та R_4 незалежно один від одного є C_1 - C_6 -алкіл, факультативно заміщений 1 або 2 такими замісниками: алкіламіногрупа або O-алкіл, або R_3 та R_4 утворюють спільно цикл з 1 атомом або 2 атомами N та факультативно атомом O, причому згаданий цикл факультативно заміщений 1 або 2 такими замісниками: алкіламіногрупа або O-алкіл;

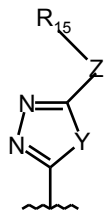
R_{11} незалежно вибраний з групи, яку складають H, F, Cl, Br, Me, OMe, де метильні групи факультативно заміщені 1-3 атомами фтору;

R_{12} незалежно вибраний з групи, яку складають H, F, Cl, Br, нітрогрупа, Me, SCF_3 , $SCHF_2$, SCH_2F , $SO_2NR_3R_4$, $C(O)NR_3R_4$ або OMe, де метильні групи факультативно заміщені 1-3 атомами фтору, де R_3 та R_4 незалежно один від одного є C_1 - C_6 -алкіл, факультативно заміщений 1 або 2 такими замісниками: алкіламіногрупа або O-алкіл, або R_3 та R_4 утворюють спільно цикл із 1 атомом або 2 атомами N та факультативно атомом O, причому згаданий цикл є факультативно заміщений 1 або 2 такими замісниками: алкіламіногрупа або O-алкіл;

R_{13} незалежно вибраний з групи, яку складають H та F;

R_{14} незалежно вибраний з групи, яку складають H та F;

W вибраний з групи, яку складають $-C(O)NR_4OR_{15}$ або $SO_2NR_4OR_{15}$;
або W є



де Z - NR_{16} ;

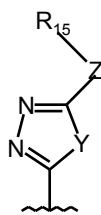
R_{15} - C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкеніл, факультативно заміщений 1-3 замісниками OH, O-Me, NH_2 , $N(\text{метил})_2$ або $N(\text{етил})_2$;

R_{16} - водень або C_1 - C_4 -алкіл, або R_{16} та R_{15} утворюють спільно 4-10-членний цикл з 1 атомом або 2 атомами N та факультативно атомом O, згаданий цикл є факультативно заміщений 1 або 2 такими замісниками: алкіламіно-, аміногрупа, гідроксил або O-алкіл;

Y - O, S або NR' .

5. Сполука формули (II) за будь-яким із пп. 1-4, де W вибраний з групи, яку складають $-C(O)NR_4OR_{15}$ та $SO_2NR_4OR_{15}$,

або W є



де

R_4 - водень;

Z - NH,

R_{15} вибраний з групи, яку складають C_1 - C_4 -алкіл та C_1 - C_4 -алкеніл, який може бути додатково заміщений 1 або 2 такими замісниками: OH, O- C_1 - C_4 -алкіл або $NR'R''$,

R' та R'' незалежно один від одного є водень, метил або етил; та

Y - O.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, вибрана з групи, яку складають:

N(2,3-дигідроксипропокс)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,

N-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси}-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід,

3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]-N-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метоксиізонікотинамід,

N-(2,3-дигідроксипропокс)-3-(4-йод-2-метилфеніламіно)ізонікотинамід,

метиловий складний ефір 3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинової кислоти,

3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-морфолін-4-іл)етилізонікотинамід,

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-

гідроксипропіл)ізонікотинамід,

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксипропіл)ізонікотинамід,

[3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)піридин-4-іл]-

морфолін-4-ілметанон,

N-етил-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-піперидин-1-ілізонікотинамід,

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-імідазол-1-ілпропіл)ізонікотинамід,

N-бензил-3-(2-фтор-4-

йодфеніламіно)ізонікотинамід,

3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-

метилізонікотинамід,

3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N,N-

диметилізонікотинамід,

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-метоксietил)-N-метилізонікотинамід,

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-морфолін-4-ілізонікотинамід,

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-

феноксietил)ізонікотинамід,

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-[2-(2-

метоксифеніл)-етил]-ізонікотинамід,

N-[2-(3-хлорфеніл)етил]-3-(2-фтор-4-

йодфеніламіно)ізонікотинамід,

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-[3-(2-окспіролідин-

1-іл)-пропіл]-ізонікотинамід,

2-хлор-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,

N'-фенілгідрозид 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинової кислоти,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-піперидин-1-ілетил)ізонікотинамід,
 трет-бутиловий складний ефір {1-[3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)піридин-4-карбоніл]піперидин-4-іл}карбамінової кислоти,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)ізонікотинамід,
 3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(5-гідроксипропіл)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксіетил)-N-метилізонікотинамід,
 2-хлор-N-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(4-гідроксибутил)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-піридин-2-ілметилізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксипропіл)ізонікотинамід,
 N-азепан-1-іл-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 2-хлор-N-(2,3-дигідроксипропокси)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 (4-амінопіперидин-1-іл)-[3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)піридин-4-іл]метанон,
 трет-бутиловий складний ефір N'-[3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)піридин-4-карбоніл]гідрозидкарбонової кислоти,
 4-({[3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)піридин-4-карбоніл]аміно}метил)бензойна кислота,
 N-циклопропіл-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксипропіл)ізонікотинамід,
 N'-піридин-2-ілгідрозид 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинової кислоти,
 N'-(4-трифторметилпіримідин-2-іл)гідрозид 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинової кислоти,
 гідрозид 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинової кислоти,
 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-2-(4-метоксифеніл)ізонікотинова кислота,
 N-циклопропілметил-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-хлор-4-етинілфеніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)ізонікотинамід,
 N'-[3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)піридин-4-карбоніл]гідрозид 3-метоксибензойної кислоти,
 N'-(7-хлорхінолін-4-іл)гідрозид 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинової кислоти,
 2-(4-диметиламінофеніл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинова кислота,
 N-циклобутил-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-індан-1-ілізонікотинамід,
 N-циклопентил-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 N-циклогексил-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 N-(1,2-диметилпропіл)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,

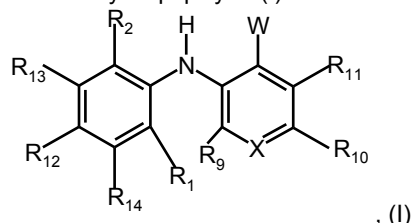
N-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 N-(2-ацетиламіноетил)-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 N-трет-бутоксид-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-гідроксіізонікотинамід,
 3-(4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 2-бром-N-([1,3]діоксолан-4-ілметокси)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідроксипропіл)ізонікотинамід,
 2-бром-N-(2,3-дигідроксипропокси)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-імідазол-1-ілпропіл)ізонікотинамід,
 3-(4-йодфеніламіно)ізонікотинова кислота,
 2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксіетил)ізонікотинамід,
 N-(2,3-дигідроксипропокси)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-етоксіізонікотинамід,
 N-алілокси-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-ізобутоксіізонікотинамід,
 N-(3-хлорпропіл)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-метоксіізонікотинамід,
 N-бензилокси-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 N-біцикло[2.2.1]гепт-2-ил-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-гідроксифеноксипропіл)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(тетрагідропіран-2-ілокси)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-п-толїлетил)ізонікотинамід,
 N-{[1-[3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)піридин-4-карбоніл]піперидин-4-іл]-2-п-толїлацетамід},
 2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-метоксіетил)ізонікотинамід,
 2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-морфолін-4-ілетил)ізонікотинамід,
 N-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-оксіізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинової кислоти
 N'-m-толїлгідрозид,
 N-бензилокси-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 {[3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)піридин-4-карбоніл]амінооксі}оцтова кислота,
 N-(2,4-дифторбензил)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-йодбензил)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-2-метилізонікотинова кислота,
 N-(2,3-дигідроксипропокси)-3-(4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-оксіізонікотинамід,

N-(2,2-діетоксіетил)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинової кислоти N'-n-толілгідразид,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-2-метилізонікотинамід,
 N'-(3,5-біс-трифторметилфеніл)гідразид 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинової кислоти,
 4-(2-{[3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)піридин-4-карбоніл]аміно}етил)бензойна кислота,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-пентафторфенілметоксіізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-метоксифеніл)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-фтор-5-трифторметилбензил)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідроксибензил)ізонікотинамід,
 N-(4,4-діетоксипропіл)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 N-(4-фторбензил)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2,2,2-трифторетил)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопентил)ізонікотинамід,
 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-2-метилізонікотинова кислота,
 N-(1-карбамоїл-2-гідроксіетил)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксициклогексил)ізонікотинамід,
 N-(1,1-біс-гідроксиметилпропіл)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 N-(2,3-дигідроксипропіл)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-піперазин-1-ілпропіл)ізонікотинамід,
 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-фтор-5-трифторметилбензил)ізонікотинамід,
 2-хлор-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинова кислота,
 3-(4-метоксифеніламіно)ізонікотинова кислота,
 3-(4-трифторметилсульфанілфеніламіно)ізонікотинова кислота,
 3-(4-трифторметоксифеніламіно)ізонікотинова кислота,
 3-[(4-бром-2-фторфеніл)аміно]-N-етоксіізонікотинамід,
 3-[(4-йод-2-фторфеніл)аміно]-N-етоксіізонікотинамід,
 N-[3-(4-йод-2-метилфеніламіно)піридин-4-карбоніл]метансульфонамід,
 N-((S)-2,3-дигідроксипропокс)-3-(4-йод-2-метилфеніламіно)ізонікотинамід,
 3-(4-бром-2-фторфеніламіно)-2-хлорізонікотинова кислота,
 5-[3-(4-бром-2-фторфеніламіно)піридин-4-іл]-3H-[1,3,4]оксадіазол-2-он,
 2-{5-[3-(4-бром-2-фторфеніламіно)піридин-4-іл]-[1,3,4]оксадіазол-2-іламіно}етанол,
 N-{5-[3-(4-бром-2-фторфеніламіно)піридин-4-іл]-[1,3,4]оксадіазол-2-іл}-N'-метилетан-1,2-діамін та

[4-(5-аліламіно-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл]-(4-бром-2-метилфеніл)амін.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 для застосування як лікарський засіб.

8. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-7 або сполуки формули (I)



фармацевтично прийнятної солі, сольову або проліків відповідної сполуки, де:

R₁, R₂, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ та R₁₄ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, галоген, ціано-, нітро-, азидогрупа, -OR₃, -C(O)R₃, -C(O)OR₃, -NR₄C(O)OR₆, -OC(O)R₃, -NR₄S(O)_jR₆, -S(O)_jNR₃R₄, -S(O)_jNR₄C(O)R₃, -C(O)NR₄S(O)_jR₆, S(O)_jR₆, -NR₄C(O)R₃, -C(O)NR₃R₄, -NR₅C(O)NR₃R₄, -NR₅C(NCN)NR₃R₄, -NR₃R₄ та C₁-C₁₀-алкіл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкілалкіл, -S(O)_j(C₁-C₆-алкіл), -S(O)_j(CR₄R₅)_m-арил, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, -O(CR₄R₅)_m-арил, -NR₄(CR₄R₅)_m-арил, -O(CR₄R₅)_m-гетероарил, -NR₄(CR₄R₅)_m-гетероарил, -O(CR₄R₅)_m-гетероцикліл, -NR₄(CR₄R₅)_m-гетероцикліл та -S(C₁-C₂-алкіл), заміщений 1-5 атомами F, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

R₃ вибраний з групи, яку складають водень, трифторметил, C₁-C₁₀-алкіл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероциклілалкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

R₄ вибраний з групи, яку складають водень та C₁-C₆-алкіл, де алкіл може бути заміщеним або незаміщеним; або

R₃ та R₄ можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членний гетероарил або гетероцикл, кожний з яких є заміщеним або незаміщеним;

R₅ вибраний з групи, яку складають водень або C₁-C₆-алкіл, де алкіл може бути заміщеним або незаміщеним; або

R₄ та R₅ можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членний карбоцикл, гетероарил або гетероцикл, кожний з яких є заміщеним або незаміщеним;

R₆ вибраний з групи, яку складають трифторметил та C₁-C₁₀-алкіл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероциклілалкіл, де кожний алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

W вибраний з групи, яку складають гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми, та гетероцикліл, що містить 1-4 гетероатоми, кожний з яких є незамі-

щеним або заміщеним 1-5 замісниками ZR_{15} ; або W - $-C(O)OR_{15}$, $-C(O)NR_4R_{15}$, $-C(O)NR_4OR_{15}$, $-C(O)(C_3-C_{10}$ -циклоалкіл), $C(O)(C_2-C_{10}$ -алкіл), $-C(O)(арил)$, $-C(O)(гетероарил)$, $-C(O)(гетероцикліл)$, $S(O)_jNR_4R_{15}$, $S(O)_jNR_4OR_{15}$, $-S(O)_jNR_4C(O)R_{15}$, $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$, $-C(O)NR_4NR_4R_{15}$, $-C(O)C(O)R_{15}$, $-C(O)CR'R''C(O)R_{15}$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'S(O)_jR'$, $NRC(O)NR'R''$, $NR'S(O)_jNR'R''$ або $-C(O)NR_4NR_4C(O)R_{15}$;
 Z - зв'язок, NR_{16} , O , $NR_{16}SO_2$ або S ;

R_{15} незалежно вибраний з групи, яку складають водень, трифторметил, C_1-C_{10} -алкіл, C_2-C_{10} -алкеніл, C_2-C_{10} -алкініл, C_3-C_{10} -циклоалкіл, C_3-C_{10} -циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероциклілалкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

R_{16} вибраний з групи, яку складають водень та C_1-C_{10} -алкіл, або R_{15} та R_{16} утворюють спільно 4-10-членний цикл з 1 атомом або 2 атомами N та факультативно атомом O , причому згаданий цикл є заміщеним або незаміщеним;

$X - N$ або $N \rightarrow O$;

$m - 0, 1, 2, 3, 4$ або 5 ; та

$j - 1$ або 2 ;

для виготовлення лікарського засобу для лікування гіперпроліферативного захворювання, що пов'язане з гіперактивністю МЕК, а також захворювань, модульованих каскадом МЕК, у ссавців.

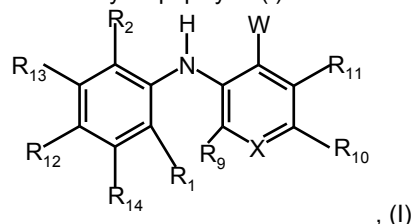
9. Застосування за п. 8 для лікування захворювань, вибраних із групи, яку складають рак, запалення, панкреатит або захворювання нирок, біль, доброякісна гіперплазія шкіри, рестеноз, простатит, захворювання, пов'язані з утворенням або розвитком судин, розвиток судин пухлин, шкірні захворювання, вибрані з групи, яку складають псоріаз, екзема та склеродерма, діабет, діабетична ретинопатія, пов'язана з віком дегенерація жовтої плями, гемангіома, гліома, меланома та саркома Капоші.

10. Застосування за п. 8 або п. 9 для лікування раку або запалення.

11. Застосування за будь-яким із пп. 8-10 для лікування раку, вибраного з групи, яку складають рак яєчників, рак грудної залози, рак легенів, рак підшлункової залози, рак простати, рак ободової кишки та епідермоїдний рак;

або запалення, вибране з групи, яку складають ревматоїдний артрит, запалення кишок, атеросклероз.

12. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-7 або сполуки формули (I)



фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків відповідної сполуки, де:

$R_1, R_2, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ та R_{14} незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, галоген, ціано-, нітро-, азидогрупа, $-OR_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)OR_3$, $-NR_4C(O)OR_6$, $-OC(O)R_3$, $-NR_4S(O)_jR_6$, $-S(O)_jNR_3R_4$, $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$, $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$, $S(O)_jR_6$, $-NR_4C(O)R_3$, $-C(O)NR_3R_4$, $-NR_5C(O)NR_3R_4$, $-NR_5C(NCN)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$ та C_1-C_{10} -алкіл, C_2-C_{10} -алкеніл, C_2-C_{10} -алкініл, C_3-C_{10} -циклоалкіл, C_3-C_{10} -циклоалкілалкіл, $-S(O)_j(C_1-C_6$ -алкіл), $-S(O)_j(CR_4R_5)_m$ -арил, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, $-O(CR_4R_5)_m$ -арил, $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -арил, $-O(CR_4R_5)_m$ -гетероарил, $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -гетероарил, $-O(CR_4R_5)_m$ -гетероцикліл, $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -гетероцикліл та $-S(C_1-C_2$ -алкіл), заміщений 1-5 атомами F , де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

R_3 вибраний з групи, яку складають водень, трифторметил, C_1-C_{10} -алкіл, C_2-C_{10} -алкеніл, C_2-C_{10} -алкініл, C_3-C_{10} -циклоалкіл, C_3-C_{10} -циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероциклілалкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

R_4 вибраний з групи, яку складають водень або C_1-C_6 -алкіл, де алкіл може бути заміщеним або незаміщеним; або

R_3 та R_4 можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членний гетероарил або гетероцикл, кожний з яких є заміщеним або незаміщеним;

R_5 вибраний з групи, яку складають водень або C_1-C_6 -алкіл, де алкіл може бути заміщеним або незаміщеним; або

R_4 та R_5 можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членний карбоцикл, гетероарил або гетероцикл, кожний з яких є заміщеним або незаміщеним;

R_6 вибраний з групи, яку складають трифторметил та C_1-C_{10} -алкіл, C_3-C_{10} -циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероциклілалкіл, де кожний алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

W вибраний з групи, яку складають гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми, або гетероцикліл, що містить 1-4 гетероатоми, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками ZR_{15} ; або

W - $-C(O)OR_{15}$, $-C(O)NR_4R_{15}$, $-C(O)NR_4OR_{15}$, $-C(O)(C_3-C_{10}$ -циклоалкіл), $C(O)(C_2-C_{10}$ -алкіл), $-C(O)(арил)$, $-C(O)(гетероарил)$, $-C(O)(гетероцикліл)$, $S(O)_jNR_4R_{15}$, $S(O)_jNR_4OR_{15}$, $-S(O)_jNR_4C(O)R_{15}$, $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$, $-C(O)NR_4NR_4R_{15}$, $-C(O)C(O)R_{15}$, $-C(O)CR'R''C(O)R_{15}$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'S(O)_jR'$, $NRC(O)NR'R''$, $NR'S(O)_jNR'R''$ або $-C(O)NR_4NR_4C(O)R_{15}$;

Z - зв'язок, NR_{16} , O , $NR_{16}SO_2$ або S ;

R_{15} незалежно вибраний з групи, яку складають водень, трифторметил, C_1-C_{10} -алкіл, C_2-C_{10} -алкеніл, C_2-C_{10} -алкініл, C_3-C_{10} -циклоалкіл, C_3-C_{10} -циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероциклілалкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил,

гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

R₁₆ вибраний з групи, яку складають водень або C₁-C₁₀-алкіл, або R₁₅ та R₁₆ утворюють спільно 4-10-членний цикл з 1 атомом або 2 атомами N та факультативно атомом O, причому згаданий цикл є заміщеним або незаміщеним;

X - N або N→O;

m - 0, 1, 2, 3, 4 або 5; та

j - 1 або 2;

для виготовлення лікарського засобу для лікування гіперпроліферативного захворювання або розладу, опосередкованого аномальною проліферацією, в тому числі раку.

13. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-7 та фармацевтично прийнятний носій.

Галузь винаходу

Цей винахід стосується ряду заміщених похідних 3-ариламінопіридинів, які є корисними при лікуванні гіперпроліферативних захворювань, наприклад, раку та запалення, у ссавців. Також розкрито застосування таких сполук при лікуванні гіперпроліферативних захворювань у ссавців, особливо людей, та фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки.

Передумови створення винаходу

Провідний шлях Ras/Raf/MEK/ERK є центральним шляхом передавання сигналів, який передає сигнали від численних поверхневих клітинних рецепторів до транскрипційних факторів у ядрі, які регулюють експресію генів. Цей провідний шлях часто зветься MAP-кіназним шляхом, де MAP-кіназа (MAPK) означає активовану мітогеном протеїн-кіназу; така назва вказує, що цей провідний шлях може бути активований мітогенами, цитокинами та факторами росту (Стілмен та ін. - Steelman et al., *Leukemia* 2004, 18, 189-218). Залежно від стимулятора та типу клітин, цей шлях може передавати сигнали, які спричиняють запобігання апоптозу або його індукції, або перебіг життєвого циклу клітини. Показано, що провідний шлях Ras/Raf/MEK/ERK відіграє важливу роль у проліферації клітин та запобіганні апоптозу. Аномальна активація цього шляху звичайно спостерігається у клітинах при злоякісному переродженні. Посилення експресії прото-онкогенів *ras* та активація мутацій, які спричиняють експресію конститутивно активних протеїнів Ras спостерігаються приблизно при 30% усіх видів раку у людей (Стайруолт та ін. - Stirewalt et al., *Blood* 2001, 97, 3589-95). Мutowані онкогенні форми Ras виявлено у 50% випадків раку товстої кишки та >90% випадків раку підшлункової залози, а також при багатьох інших типах раку (Коль та ін. - Kohl et al., *Science* 1993, 260, 1834-1837). Описано вплив Ras на проліферацію та онкогенез у безсмертних лініях клітин (Мак-Кабрі та ін. - McCubrey et al., *Int. J. Oncol.* 1995, 7, 295-310). Мутації *bRaf* ідентифіковано у понад 60% злоякісних меланом (Девіс та ін. - Davies H et al., *Nature* 2002, 417, 949-954). З урахуванням високого рівня мутацій, виявленого у Ras, цей провідний шлях завжди розглядається як головна мета терапевтичного втручання (Чанг та ін. - Chang et al., *Leukemia* 2003, 17, 1263-1293).

Провідний шлях Ras/Raf/MEK/ERK може спричиняти проліфераційні або антипроліфераційні ефекти через посередництво розташованих далі по шляху мішеней транскрипційних факторів, в тому числі NF-κB, CREB, Ets-1, AP-1 та c-Мус. ERK

можуть безпосередньо фосфорилувати Ets-1, AP-1 та c-Мус, що викликає їх активацію. За альтернативним механізмом, ERK можуть фосфорилувати та активувати розташовану далі по шляху кіназу мішень RSK, яка потім фосфорилує та активує транскрипційні фактори, наприклад, CREB. Ці транскрипційні фактори індують експресію генів, які відіграють важливу роль у перебігу життєвого циклу клітини, наприклад, Cdk's, циклінів, факторів росту та запобігання апоптозу, наприклад, антиапоптозних Bcl-2 та цитокінів. Взагалі кажучи, обробка клітин факторами росту викликає активацію ERK, наслідком чого є проліферація та у деяких випадках диференціація (Льюїс та ін. - Lewis et al., *Adv. Cancer Res.* 1998, 74, 49-139).

Протеїни MEK є головними розташованими далі по шляху мішенями Raf. Група генів MEK складається з п'яти генів: MEK1, MEK2, MEK3, MEK4 та MEK5. Ця група кіназ подвійної специфічності має активність як серин/треонінкіназ, так і тирозинкіназ. Структура MEK складається з негативної регуляторної ділянки при амінному кінці та розташованої при карбоксильному кінці ділянки зв'язування MAP-кінази, яка необхідна для зв'язування та активації ERK. Делеція регуляторної ділянки MEK1 викликає конститутивну активацію MEK1 та ERK (Стілмен та ін. - Steelman et al., *Leukemia* 2004, 18, 189-218).

MEK1 являє собою протеїн, що складається з 393-амінокислот та має молекулярну масу 44 кДа (Крус та ін. - Crews et al., *Science* 1992, 258, 478-480). MEK1 помірно експресується при ембріональному розвитку, а у тканинах дорослих організмів його експресія підвищена, причому найвищі рівні виявлено у тканині головного мозку. Для активації MEK1 необхідним є фосфоритування у позиціях S218 та S222, і заміщення цих залишків D або глутаміновою кислотою (E) викликає зростання активності та утворення осередків у клітинах лінії NIH3T3 (Хуань та ін. - Huang et al., *Mol. Biol. Cell.* 1995, 6, 237-45). Конститутивна активність MEK1 у первинній клітинній культурі сприяє старінню та індукції p53 та p16^{INK4a}; у безсмертних клітинах або у клітинах, де відсутні або p53, або p16^{INK4a}, спостерігається зворотний ефект (Лін та ін. - Lin et al., *Genes Dev.* 1998, 12, 3008-3019). Конститутивна активність MEK1 інгібує транскрипцію NF-κB шляхом негативної регуляції активності p38^{MAPK} (Кратер та ін. - Carter et al., *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 27858-27864). Основними фізіологічними субстратами MEK є члени груп генів ERK (позаклітинних кіназ, активованих сигналами) або MAPK (протеїн-кіназ, активованих мітогенами). При багатьох різ-

них типах раку виявлено аномальну експресію MEK1, а мутовані форми MEK1 викликають перетворення фібробластів, кровотворних клітин та інших типів клітин.

Конститутивна активація MEK1 викликає перетворення клітин. Тому він є ймовірною мішенню для фармакологічного втручання при проліферативних та запальних захворюваннях (Лі та ін. - Lee et al., *Nature* 1994, 372, 739-746; Дадлі та ін. - Dudley et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995, 92, 7686-7689).

Розроблено корисні інгібітори MEK, які показали потенціальний терапевтичний ефект у кількох дослідженнях. Наприклад, показано, що низькомолекулярні інгібітори MEK пригнічують ріст людських пухлин у ксенотрансплантатах безшерстих мишей (Йє та ін. - Yeh T. et al, *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 2004, 45, Abs 3889 та Лі та ін. - Lee P. et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 2004, 45, Abs 3890). Інгібітори MEK застосовувалися також у клінічних випробуваннях, а саме ARRY142886 (Уоллес та ін. - Wallace E. et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 2004, 45, Abs 3891), PD-0325901 (Сунтон, Джонстон - Swanton C., Johnston S. *IDDB MEETING REPORT* 2003, February 13-1) та PD-184352 (Уотерхаус та ін. - Waterhouse et al., *Proc. Amer. Soc. for Clinical Oncology* 2003, 22, Abs 816).

Сполуки, придатні як інгібітори MEK, описано також у патентних документах US 5,525,625; WO 98/43960; WO 99/01421; WO 99/01426; WO 00/41505; WO 00/42002; WO 00/42003; WO 00/41994; WO 00/42022; WO 00/42029; WO 00/68201; WO 01/68619; WO 02/06213; WO 03/077855; WO 03/077914; WO 2004/005284; WO 2004/056789.

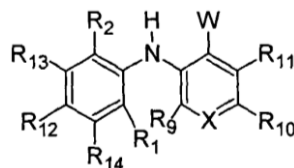
Однак PD-184352 виявився неефективним у клінічних випробуваннях фази II. Пухлини реагували набагато слабше, оскільки не спостерігалися часткові реакції та до випробувань була залучена лише незначна кількість пацієнтів зі стабільними захворюваннями. Як наслідок, клінічні випробування цієї сполуки було припинено (Мак-Іннес - McInnes C. *IDDB MEETING REPORT* 2003). Можливості застосування PD-184352 обмежені внаслідок його низької розчинності, високого метаболічного кліренсу та низької біодоступності. Цей Приклад ілюструє потребу у нових інгібіторах MEK із покращеними фармакологічними властивостями.

Опис винаходу

З урахуванням вищезазначеного, метою цього винаходу є запропонувати нові корисні при лікуванні гіперпроліферативних захворювань у ссавців, пов'язаних із гіперактивністю MEK, а також захворювань, модульованих каскадом MEK, наприклад, раку та запалення, інгібітори MEK із покращеними фармакологічними властивостями як з точки зору їхньої активності, так і з точки зору характеристик розчинності, метаболічного кліренсу та біодоступності.

Таким чином, цей винахід пропонує нові заміщені похідні 3-ариламінопіридинів та фармацевтично прийнятні солі, сольвати або проліки відповідних сполук, які є інгібіторами MEK та корисні при лікуванні вищезгаданих захворювань.

Ці сполуки характеризуються як сполуки формули (I):



Формула (I)

фармацевтично прийнятна сіль, сольват або проліки відповідної сполуки,

де:

R_1 , R_2 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} та R_{14} незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, галоген, ціано-, нітро-, азидогрупа, $-OR_3$, $-C(O)R_3$, $-C(O)OR_3$, $-NR_4C(O)OR_6$, $-OC(O)R_3$, $-NR_4S(O)_jR_6$, $-S(O)_jNR_3R_4$, $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$, $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$, $S(O)_jR_6$, $-NR_4C(O)R_3$, $-C(O)NR_3R_4$, $-NR_5C(O)NR_3R_4$, $-NR_5C(NCN)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$ та C_1 - C_{10} -алкіл, C_2 - C_{10} -алкеніл, C_2 - C_{10} -алкініл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкілалкіл, $-S(O)_j(C_1-C_6$ -алкіл), $-S(O)_j(CR_4R_5)_m$ -арил, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарил алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл алкіл, $-O(CR_4R_5)_m$ -арил, $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -арил, $-O(CR_4R_5)_m$ -гетероарил, $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -гетероарил, $-O(CR_4R_5)_m$ -гетероцикліл, $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -гетероцикліл, та $-S(C_1-C_2$ -алкіл), заміщений 1-5 атомами F, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

R_3 вибраний з групи, яку складають водень, трифторметил, C_1 - C_{10} -алкіл, C_2 - C_{10} -алкеніл, C_2 - C_{10} -алкініл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероцикліл алкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним;

R_4 вибраний з групи, яку складають водень та C_1 - C_6 -алкіл, де алкіл може бути заміщеним або незаміщеним; або

R_3 та R_4 можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членний гетероарил або гетероцикл, кожний з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

R_5 вибраний з групи, яку складають водень та C_1 - C_6 -алкіл, де алкіл може бути заміщеним або незаміщеним; або

R_4 та R_5 можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членний карбоцикл, гетероарил або гетероцикл, кожний з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

R_6 вибраний з групи, яку складають трифторметил та C_1 - C_{10} -алкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероцикліл алкіл, де кожний алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл може бути заміщеним або незаміщеним;

W вибраний з групи, яку складають гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми, або гетероцикліл, що містить 1-4 гетероатоми, кожний з яких може бути незаміщеним або заміщеним 1-5 заміс-

никами ZR_{15} ; або W - $-C(O)OR_{15}$, $-C(O)NR_4R_{15}$, $-C(O)NR_4OR_{15}$, $-C(O)(C_3-C_{10}$ циклоалкіл), $-C(O)(C_2-C_{10}$ -алкіл), $-C(O)$ (арил), $-C(O)$ (гетероарил), $-C(O)$ (гетероциклі), $S(O)_jNR_4R_{15}$, $S(O)_jNR_4OR_{15}$, $-S(O)_jNR_4C(O)R_{15}$, $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$, $-C(O)NR_4NR_4R_{15}$, $-C(O)C(O)R_{15}$, $-C(O)CR'R''C(O)R_{15}$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'S(O)_jR'$, $-NRC(O)NR'R''$, $NR'S(O)_jNR'R''$ та $-C(O)NR_4NR_4C(O)R_{15}$;

Z - зв'язок, NR_{16} , O , $NR_{16}SO_2$ або S .

Замісники R_{15} незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, трифторметил, C_1-C_{10} -алкіл, C_2-C_{10} -алкеніл, C_2-C_{10} -алкініл, C_3-C_{10} -циклоалкіл, C_3-C_{10} -циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклі та гетероцикліалкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероциклі може бути заміщеним або незаміщеним;

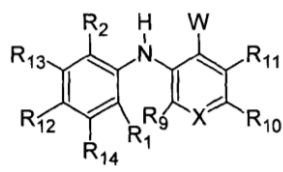
R_{16} вибраний з групи, яку складають водень та C_1-C_{10} -алкіл, або R_{15} та R_{16} утворюють спільно 4-10-членний цикл з 1 або 2 атомами N та факультативно атомом O , згаданий цикл може бути заміщеним або незаміщеним;

X - N або $N \rightarrow O$;

m - 0, 1, 2, 3, 4 або 5; та

j - 1 або 2.

Перевага віддається сполукам формули (II)



Формула (II)

фармацевтично прийнятним солям, сольватам або пролікам відповідної сполуки, де:

R_1 , R_2 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} та R_{14} незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, галоген, ціано-, нітро-, азидогрупа, $-OR_3$, $-NR_4C(O)OR_6$, $-OC(O)R_3$, $-NR_4S(O)_jR_6$, $-S(O)_jNR_3R_4$, $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$, $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$, $S(O)_jR_6$, $-NR_4C(O)R_3$, $-C(O)NR_3R_4$, $-NR_5C(O)NR_3R_4$, $-NR_5C(NCN)NR_3R_4$, $-NR_3R_4$ та C_1-C_{10} -алкіл, C_2-C_{10} -алкеніл, C_2-C_{10} -алкініл, C_3-C_{10} -циклоалкіл, C_3-C_{10} -циклоалкілалкіл, $-S(O)_j(C_1-C_6$ -алкіл), $-S(O)_j(CR_4R_5)_m$ -арил, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклі, гетероцикліалкіл, $-O(CR_4R_5)_m$ -арил, $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -арил, $-O(CR_4R_5)_m$ -гетероарил, $-NR_4(CR_4R_5)_m$, гетероарил, $-O(CR_4R_5)_m$ -гетероциклі, $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -гетероциклі та $-S(C_1-C_2$ -алкіл), заміщений 1-5 атомами F , де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероциклі може бути заміщеним або незаміщеним;

R_3 вибраний з групи, яку складають водень, трифторметил, C_1-C_{10} -алкіл, C_2-C_{10} -алкеніл, C_2-C_{10} -алкініл, C_3-C_{10} -циклоалкіл, C_3-C_{10} -циклоалкілалкіл, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклі та гетероцикліалкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероарил та гетероциклі може бути заміщеним або незаміщеним; або арил, який є заміщеним або

незаміщеним 1-5 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають оксогрупа, галоген, нітрогрупа, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , азидогрупа, $NR'SO_2R'''$, SO_2NR'' , $C(O)R'$, $C(O)OR'$, $OC(O)R'$, $NR'C(O)OR'''$, $NR'C(O)R''$, $C(O)NR'R''$, SR''' , $S(O)R'''$, SO_2R' , $NR'R''$, $NR'C(O)NR'R'''$, $NR'C(NCN)NR'R''$, OR' арил, гетероарил, арилалкіл, гетероарилалкіл, гетероциклі та гетероцикліалкіл;

R_4 вибраний з групи, яку складають водень та C_1-C_6 -алкіл, де алкіл може бути заміщеним або незаміщеним; або

R_3 та R_4 можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членний гетероарил або гетероцикл, кожний з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

R_5 вибраний з групи, яку складають водень або C_1-C_6 -алкіл, де алкіл може бути заміщеним або незаміщеним; або

R_4 та R_5 можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членний карбоцикл, гетероарил або гетероцикл, кожний з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

R_6 вибраний з групи, яку складають трифторметил та C_1-C_{10} -алкіл, C_3-C_{10} -циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклі та гетероцикліалкіл, де кожний алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероциклі може бути заміщеним або незаміщеним;

R' , R'' та R''' незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, C_1-C_4 -алкіл, C_2-C_4 -алкеніл, арил та арилалкіл;

R''' вибраний з групи, яку складають C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкеніл, арил та арилалкіл;

W вибраний з групи, яку складають гетероарил, що містить 1-4 гетероатоми, або гетероциклі, що містить 1-4 гетероатоми, причому кожний з цих циклів може бути незаміщеним або заміщеним 1-5 замісниками ZR_{15} ; або W є $-C(O)OR_{15}$, $-C(O)NR_4R_{15}$, $-C(O)NR_4OR_{15}$, $-C(O)(C_3-C_{10}$ -циклоалкіл), $-C(O)$ (гетероциклі), $S(O)_jNR_4R_{15}$, $S(O)_jNR_4OR_{15}$, $-S(O)_jNR_4C(O)R_{15}$, $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$, $-C(O)NR_4NR_4R_{15}$, $-C(O)C(O)R_{15}$, $-C(O)CR'R''C(O)R_{15}$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'S(O)_jR'$, $-NRC(O)NR'R''$, $NR'S(O)_jNR'R''$ або $-C(O)NR_4NR_4C(O)R_{15}$;

та у разі якщо W є $C(O)OH$, то R_1 , R_2 , R_{12} , R_{13} та R_{14} незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, галоген, ціано-, нітро-, азидогрупа, $-NR_4C(O)OR_6$, $-OC(O)R_3$, $-S-C_1-C_2$ -алкіл, заміщений 1-5 атомами F , $-NR_4S(O)_jR_6$, $-S(O)_jNR_3R_4$, $-S(O)_jNR_4C(O)R_3$, $-C(O)NR_4S(O)_jR_6$, $S(O)_jR_6$, $-NR_4C(O)R_3$, $-NR_5C(O)NR_3R_4$, $-NR_5C(NCN)NR_3R_4$ та C_1-C_{10} -алкіл, C_2-C_{10} -алкеніл, C_2-C_{10} -алкініл, C_3-C_{10} -циклоалкіл, C_3-C_{10} -циклоалкілалкіл, $-S(O)_j(C_1-C_6$ -алкіл), $-S(O)_j(CR_4R_5)_m$ -арил, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероциклі, гетероцикліалкіл, $-O(CR_4R_5)_m$ -арил, $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -арил, $-O(CR_4R_5)_m$ -гетероарил, $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -гетероарил, $-O(CR_4R_5)_m$ -гетероциклі та $-NR_4(CR_4R_5)_m$ -гетероциклі, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероциклі може бути заміщеним або незаміщеним; $-NR_{33}R_{44}$, $C(O)NR_3R_{44}$ або OR_{33} , де R_{33} вибраний з групи, яку складають водень,

CF₃, CHF₂, CH₂F, C₂-C₁₀-алкіл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкілалкіл, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероцикліл алкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероарил та гетероцикліл є заміщеним або незаміщеним, та R₄₄ вибраний з групи, яку складають водень, CF₃, CHF₂, CH₂F та C₂-C₆-алкіл;

Z - зв'язок, NR₁₆, O, NR₁₆SO₂ або S.

Замісники R₁₅ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, трифторметил, C₁-C₁₀-алкіл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₃-C₁₀-циклоалкілалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероцикліл алкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл може бути заміщеним або незаміщеним;

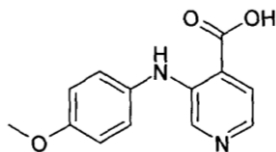
R₁₆ вибраний з групи, яку складають водень та C₁-C₁₀-алкіл, або R₁₅ та R₁₆ спільно утворюють 4-10-членний цикл з 1 атомом або 2 атомами N та факультативно атомом O, причому згаданий цикл є заміщеним або незаміщеним;

X - N або N→O;

m - 0, 1, 2, 3, 4 або 5; та

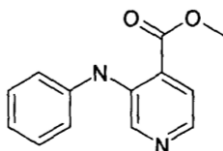
j - 1 або 2.

В одному варіанті здійснення винаходу сполуки, визначені формулою (II), не включають такі сполуки:



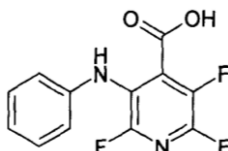
3-(4-

метоксифеніламіно)ізонікотинова кислота, описана як проміжний продукт синтезу похідних бензонафтиридину як протималарійний засіб,



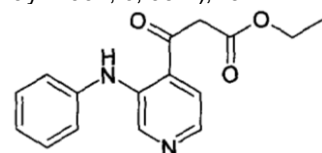
метиловий складний ефір

3-феніламіно-ізонікотинової кислоти, описаний як антиалергійний засіб (Шерлок та ін. - Sherlock et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 2108-2121);



2,3,6-трифтор-5-

феніламіно-ізонікотинова кислота, синтез якої описаний (Орлова та ін., Известия Сибирского отделения Академии наук СССР, Серия химических наук 1994, 6, 93-7); та



етиловий складний ефір 3-оксо-3-(3-феніламінопіридин-4-іл)-

пропіонової кислоти, описаний як проміжний продукт синтезу похідних фенілдігідронафтидрину для лікування діабету та захворювань, пов'язаних із діабетом.

За варіантом здійснення, якому віддається перевага, змінні радикали мають такі значення:

R₁, який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₄-циклоалкіл, C₂-C₄-алкеніл, C₂-C₄-алкініл, ціано-, нітрогрупа, OR₃ або NR₃R₄; відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень, галоген або C₁-C₄-алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається ще більша перевага, - водень або галоген, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, - водень або F. За одним варіантом здійснення, R₁ - водень.

R₂, який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₄-циклоалкіл, C₂-C₄-алкеніл, C₂-C₄-алкініл, ціано-, нітрогрупа, OR₃ або NR₃R₄; відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень, галоген або C₁-C₂-алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається ще більша перевага, - водень, галоген або метил, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, - Cl, F або метил. За одним варіантом здійснення, R₂ - метил. За іншим варіантом здійснення, метил, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, додатково заміщений 1 атомом, 2 атомами або 3 атомами фтору, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, 3 атомами фтору. Відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, R₂ - F.

R₉, який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₄-циклоалкіл, C₂-C₄-алкеніл, C₂-C₄-алкініл, ціано-, нітрогрупа, OR₃ або NR₃R₄; відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень, галоген або C₁-C₄-алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається ще більша перевага, - водень, метил або галоген, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, - водень, метил, Cl або F. За одним варіантом здійснення, R₉ - водень.

R₁₀, який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень, галоген, C₁-C₁₀-алкіл, C₃-C₁₀-циклоалкіл, C₂-C₁₀-алкеніл, C₂-C₁₀-алкініл, ціано-, нітро-, азидогрупа; NR₄SO₂R₆; SO₂NR₃R₄; SO₂R₆; C(O)NR₃R₄; C(O)OR₃; -S(O)_jNR₄C(O)R₃; -C(O)NR₄S(O)_jR₆, OR₃ або NR₃R₄, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень, галоген, нітрогрупа, C₁-C₄-алкіл, O-C₁-C₄-алкіл, SO₂NR₃R₄ або C(O)NR₃R₄, відповідно до варіанта, якому віддається ще більша перевага, - водень, F, Cl, Br, нітрогрупа, метил, O-метил, SO₂NR₃R₄ або C(O)NR₃R₄, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, - водень, F, Cl, Br, метил або O-метил. За одним варіантом здійснення R₁₀ - водень. За іншим варіантом здійснення, R₁₀ - метил. За ще одним варіантом здійснення, метил відповідно до варіанта, якому віддається перевага, додатково заміщений 1 атомом, 2 атомами або 3 атомами фтору, відповідно до варі-

анта, якому віддається перевага, - 3 атомами фтору. За варіантом здійснення, якому віддається перевага, R_{10} , R_3 та R_4 незалежно один від одного є C_1 - C_6 -алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - C_1 - C_4 -алкіл, факультативно заміщений 1 або 2 такими замісниками: алкіламіно-, діалкіламіно-, аміногрупа, О-алкіл, гідроксил, або R_3 та R_4 спільно утворюють цикл з 1 атомом або 2 атомами N та факультативно атомом O, причому згаданий цикл є факультативно заміщений 1 або 2 такими замісниками: алкіламіно-, аміногрупа, гідроксил або О-алкіл.

R_{11} , який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень, галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, ціано-, нітрогрупа, OR_3 або NR_3R_4 ; відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень, галоген або C_1 - C_4 -алкіл або О- C_1 - C_4 -алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається ще більша перевага, - водень, метил, О-метил або галоген, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, - водень, метил, Cl, Br або F. За одним варіантом здійснення, R_{11} - водень. За іншим варіантом здійснення, метил відповідно до варіанта, якому віддається перевага, додатково заміщений 1 атомом, 2 атомами або 3 атомами фтору, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - 3 атомами фтору.

R_{12} , який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень, галоген, C_1 - C_{10} -алкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл, C_2 - C_{10} -алкеніл, C_2 - C_{10} -алкініл, ціано-, нітро-, азидогрупа; $NR_4SO_2R_6$; $SO_2NR_3R_4$; SO_2R_6 ; $C(O)NR_3R_4$; $C(O)OR_3$; OR_3 , NR_3R_4 або - $S(C_1$ - C_2 -алкіл), заміщений 1-5 атомами F, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень, галоген, нітрогрупа, C_1 - C_4 -алкіл, О- C_1 - C_4 -алкіл, SCF_3 , $SCHF_2$, SCH_2F , $SO_2NR_3R_4$ або $C(O)NR_3R_4$, відповідно до варіанта, якому віддається ще більша перевага, - водень, F, Cl, Br, нітрогрупа, метил, О-метил, SCF_3 , $SCHF_2$, SCH_2F , $SO_2NR_3R_4$ або $C(O)NR_3R_4$, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, - водень, I, Cl, Br, SCF_3 , $SCHF_2$, SCH_2F , метил або О-метил. За одним варіантом здійснення, R_{12} - водень. За іншим варіантом здійснення, R_{12} - метил, SCF_3 , $SCHF_2$, SCH_2F або О-метил, де метил або О-метил відповідно до варіанта, якому віддається перевага, незаміщений або додатково заміщений 1 атомом, 2 атомами або 3 атомами фтору, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - 2 атомами або 3 атомами фтору. За варіантом здійснення, якому віддається перевага, R_{12} , R_3 та R_4 незалежно один від одного є C_1 - C_6 -алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - C_1 - C_4 -алкіл, факультативно заміщений 1 або 2 такими замісниками: алкіламіно-, діалкіламіно-, аміногрупа, О-алкіл, гідроксил, або R_3 та R_4 утворюють спільно цикл з 1 атомом або 2 атомами N та факультативно атомом O, причому згаданий цикл факультативно заміщений 1 або 2 такими замісниками: алкіламіно-, аміногрупа, гідроксил

або О-алкіл. Відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, R_{12} - Br або I.

R_{13} , який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень, галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_2 - C_4 -алкеніл або C_2 - C_4 -алкініл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень, F, Cl або метил, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, - водень або F. За одним варіантом здійснення, R_{13} - водень.

R_{14} , який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень, галоген, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_4 -циклоалкіл, C_2 - C_4 -алкеніл або C_2 - C_4 -алкініл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень, F, Cl або метил, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, - водень або F. За одним варіантом здійснення, R_{14} - водень.

Як вказано вище, варіанти кожного з R_1 , R_2 та R_9 - R_{14} можуть бути заміщеними. У цьому випадку вони можуть бути заміщені 1-5, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - 1-3, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - 1 або 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають оксогрупа, галоген, ціано-, нітрогрупа, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , SCF_3 , $SCHF_2$, SCH_2F , азидогрупа, $NR_4SO_2R_6$, $SO_2NR_3R_4$, $C(O)R_3$, $C(O)OR_3$, $OC(O)R_3$, $NR_4C(O)OR_6$, $NR_4C(O)R_3$, $C(O)NR_3R_4$, NR_3R_4 , $NR_5C(O)NR_3R_4$, $NR_5C(NCN)NR_3R_4$, OR_3 , арил, гетероарил, арилалкіл, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероциклілалкіл, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - оксогрупа, галоген, ціано-, нітрогрупа, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , SCF_3 , $SCHF_2$, SCH_2F , азидогрупа, $NR_4SO_2R_6$, $SO_2NR_3R_4$, $C(O)R_3$, $C(O)OR_3$, $OC(O)R_3$, OR_3 , відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - оксогрупа, галоген, ціано-, нітрогрупа, трифторметил, дифторметокси-, трифторметокси-або азидогрупа, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, - галоген, ціано-, нітрогрупа, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , SCF_3 , $SCHF_2$, SCH_2F , OH, О-метил, NH_2 або N(метил) $_2$.

R_3 , який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень, трифторметил, C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкілалкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень або C_1 - C_4 -алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, - водень, метил або етил.

R_4 , який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень або C_1 - C_4 -алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень, метил або етил.

За одним варіантом здійснення, якому віддається перевага, R_3 та R_4 можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-7-, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - 5- або 6-членний гетероарил або гетероцикл.

R₅, який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень або C₁-C₄-алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень, метил або етил.

За одним варіантом здійснення, R₄ та R₅ можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-7-, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - 5- або 6-членний карбоцикл, гетероарил або гетероцикл.

R₆, який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - трифторметил, C₁-C₄-алкіл, C₂-C₄-алкеніл, C₂-C₄-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкілалкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - C₁-C₄-алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, - метил або етил.

Як вказано вище, варіанти кожного з R₃, R₄, R₅, R₆ або цикли, утворені варіантами R₃ та R₄ та R₅ можуть бути заміщеними. У цьому випадку вони можуть бути заміщені 1-5, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - 1-3, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - 1 або 2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають оксогрупа, галоген, ціано-, нітрогрупа, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, азидогрупа, NR'SO₂R''', SO₂NR'', C(O)R', C(O)OR', OC(O)R', NR'C(O)OR''', NR'C(O)R'', C(O)NR''R'', SR''', S(O)R''', SO₂R', NR'R'', NR'C(O)NR''R'', NR'C(NCN)NR''R'', OR', арил, гетероарил, арилалкіл, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероциклілалкіл, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - оксогрупа, галоген, ціано-, нітрогрупа, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, азидогрупа, NR'SO₂R''', SO₂NR'', C(O)R', C(O)OR', OC(O)R', NR'C(O)OR''', NR'C(O)R'', C(O)NR''R'', SR''', S(O)R''', SO₂R', NR'R'', NR'C(O)NR''R'', NR'C(NCN)NR''R''' або OR, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - оксогрупа, галоген, ціано-, нітрогрупа, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, азидогрупа, SR''', S(O)R''', SO₂R', NR'R'' або OR'. Відповідно до одного варіанта здійснення, якому віддається найбільша перевага, R₃ - оксогрупа, галоген, нітрогрупа, трифторметил, OH, O-метил, NH₂ або N(метил)₂.

R' - вибраний з групи, яку складають водень, C₁-C₄-алкіл, C₂-C₄-алкеніл, арил та арилалкіл, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень або C₁-C₄-алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень або метил.

R'' - вибраний з групи, яку складають водень, C₁-C₄-алкіл, C₂-C₄-алкеніл, арил та арилалкіл, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень або C₁-C₄-алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень або метил.

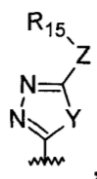
R''' - вибраний з групи, яку складають водень, C₁-C₄-алкіл, C₂-C₄-алкеніл, арил та арилалкіл, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень або C₁-C₄-алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень або метил.

R'''' - вибраний з групи, яку складають C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкеніл, арил та арилалкіл, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - C₁-C₄-алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - метил.

За альтернативним варіантом, будь-які два замісники з групи, до якої входять R', R'', R''' або R'''' , можуть спільно з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членний карбоцикл, гетероарил або гетероцикл, кожний з яких факультативно заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, яку складають галоген, ціано-, нітрогрупа, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, азидогрупа, арил, гетероарил, арилалкіл, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероциклілалкіл, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - галоген, ціано-, нітрогрупа, трифторметил, дифторметоксид-, трифторметоксид-азидогрупа.

W, який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, або гетероцикліл, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - гетероарил, кожний з яких є незаміщеним або заміщеним 1-5, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - 1-3, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - 1, замісниками ZR₁₅, або W - C(O)OR₁₅, - C(O)NR₄R₁₅, -C(O)NR₄OR₁₅, -C(O)(C₃-C₁₀-циклоалкіл), -C(O)(C₂-C₁₀-алкіл), -S(O)_jNR₄C(O)R₁₅, -C(O)NR₄S(O)_jR₆, S(O)_jNR₄R₁₅ або S(O)_jNR₄OR₁₅, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - W - гетероарил, що містить 1 атом, 2 атоми або 3 атоми, зокрема, 2 атоми або 3 атоми N, C(O)NR₄OR₁₅ або S(O)₂NR₄OR₁₅.

Якщо W - гетероарил, то відповідно до варіанта, якому віддається перевага, він являє собою групу



де Z та R₁₅ відповідають наведеним вище визначенням, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, Z - зв'язок, NR₁₆, NR₁₆SO₂ або O, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - NR₁₆, де R₁₆, який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень або C₁-C₄-алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень. R₁₅ відповідно до варіанта, якому віддається перевага, вибраний з групи, яку складають водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкеніл, C₄-C₈-циклоалкілалкіл, кожний з яких може містити 1 атом N, факультативно атом O, де алкіл, алкеніл або циклоалкілалкіл може бути додатково заміщений 1 або 2 такими замісниками: OH, O-C₁-C₄-алкіл або NR'R'', де R' та R'' незалежно один від одного є водень або C₁-C₄-алкіл, де R' та R'' утворюють 3-7-членний цикл з 1 атомом або

2 атомами N та факультативно атомом O. Альтернативно, R_{16} та R_{15} можуть спільно утворювати 4-10-членний цикл із 1 атомом або 2 атомами N та факультативно атомом O, причому згаданий цикл є факультативно заміщений 1 або 2 такими замісниками: алкіламіно-, аміногрупа, гідроксил або O-алкіл. Відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, R_{15} - C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкеніл, факультативно заміщений одним замісником OH, O-Me, NH_2 , N(метил)₂ або N(етил)₂.

Y - O або NR' , відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - O.

Альтернативно, W відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - $-C(O)OR_{15}$, - $C(O)NR_4R_{15}$, - $C(O)NR_4OR_{15}$, $S(O)_jNR_3R_{15}$ або $S(O)_jNR_4OR_{15}$, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - $-C(O)NR_4OR_{15}$ або $S(O)_2NR_4OR_{15}$. У цих випадках R_{15} відповідно до варіанта, якому віддається перевага, відповідає наведеному нижче визначенню.

Відповідно до Формули (II), у разі якщо W - $C(O)OH$, то R_1 , R_2 , R_{12} , R_{13} та R_{14} незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, галоген, ціано-, нітро-, азидогрупа, $-NR_4C(O)OR_6$, - $OC(O)R_3$, - $NR_4S(O)_jR_6$, - $S(O)_jNR_3R_4$, - $S(O)_jNR_4C(O)R_3$, - $C(O)NR_4S(O)_jR_6$, $S(O)_jR_6$, - $NR_4C(O)R_3$, - $NR_5C(O)NR_3R_4$, - $NR_5C(NCN)NR_3R_4$ та C_1 - C_{10} -алкіл, C_2 - C_{10} -алкеніл, C_2 - C_{10} -алкініл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкілалкіл, $-S(O)_j(C_1$ - C_6 -алкіл), $-S(O)_j(CR_4R_5)_m$ -арил, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероарил алкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, - $O(CR_4R_5)_m$ -арил, - $NR_4(CR_4R_5)_m$ -арил, - $O(CR_4R_5)_m$ -гетероцикліл, - $NR_4(CR_4R_5)_m$, гетероарил, - $O(CR_4R_5)_m$ -гетероцикліл, - $NR_4(CR_4R_5)_m$ -гетероцикліл та $-S(C_1$ - C_2 -алкіл), заміщений 1-5 атомами F, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл є незаміщеним або заміщений, як вказано вище; - $NR_{33}R_{44}$, $C(O)NR_3R_{44}$ або OR_{33} , де R_{33} - вибраний з групи, яку складають водень, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2 - C_{10} -алкіл, C_2 - C_{10} -алкеніл, C_2 - C_{10} -алкініл, C_3 - C_{10} -циклоалкіл, C_3 - C_{10} -циклоалкілалкіл, арилалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, гетероцикліл та гетероциклілалкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероарил та гетероцикліл є незаміщеним або заміщений, та R_{44} - вибраний з групи, яку складають водень, CF_3 , CHF_2 , CH_2F та C_2 - C_6 -алкіл. У цьому випадку, варіанти R_1 , R_2 , R_{12} , R_{13} та R_{14} , яким віддається перевага, відповідають наведеним вище визначенням, та R_{33} відповідно до варіанта, якому віддається перевага, вибраний з групи, яку складають водень, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_2 - C_4 -алкіл та C_2 - C_{10} -алкеніл, та R_{44} - вибраний з групи, яку складають водень, CF_3 , CHF_2 , CH_2F та C_2 - C_4 -алкіл.

Z, який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - зв'язок, NR_{16} , $NR_{16}SO_2$ або O, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - NR_{16} .

R_{15} , який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкеніл, C_4 - C_6 -циклоалкілалкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - C_1 - C_4 -алкіл або C_1 -

C_4 -алкеніл, відповідно до ще одного варіанта, якому віддається більша перевага, - C_1 - C_4 -алкіл. Алкіл або алкеніл може бути додатково заміщений 1-5, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - 1, 2 або 3, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - 1 або 2, замісниками, вибраними з групи, яку складають OR_3 або $NR'R''$, де R_3 - вибраний з групи, яку складають водень, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкеніл, C_4 - C_6 -циклоалкілалкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень, метил або етил, та де R' та R'' незалежно один від одного є водень або C_1 - C_4 -алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень, метил або етил, відповідно до варіанта, якому віддається ще більша перевага, як R' , так і R'' - метил. Відповідно до ще одного варіанта, якому віддається більша перевага, R_{15} може бути заміщеним 1 або 2 такими замісниками: OH, O- C_1 - C_4 -алкіл або $NR'R''$.

Відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, R_{15} - C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкеніл, факультативно заміщений одним замісником OH, O-Me, NH_2 , N(метил)₂ або N(етил)₂.

R_{16} , який відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - водень або C_1 - C_4 -алкіл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - водень.

Альтернативно, R_{16} та R_{15} можуть спільно утворювати 4-10-, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - 5-6-членний цикл з 1 атомом або 2 атомами N та факультативно атомом O, причому згаданий цикл є факультативно заміщений 1 або 2 такими замісниками: алкіламіно-, аміногрупа, гідроксил або O-алкіл.

X відповідає наведеному вище визначенню. За одним варіантом здійснення X - N, за іншим варіантом здійснення X - $N \rightarrow O$.

Число m, яке відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - 0, 1, 2 або 3, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - 0, 1 або 2, відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, - 1.

Число j, яке відповідає наведеному вище визначенню, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, - 2.

У викладеному вище будь-яке визначення для кожного варіанта, якому віддається перевага, може бути об'єднане з визначеннями інших варіантів, яким віддається перевага.

Комбінаціям, охарактеризованим у формулі винаходу, віддається особлива перевага.

У вищенаведеному та поданому нижче описі вжиті терміни мають незалежно один від одного значення, наведені нижче:

Термін "арил" означає ароматичну моно- або поліциклічну групу, що відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містить від 6 атомів до 20 атомів вуглецю, яка відповідно до варіанта, якому віддається перевага, вибрана з групи, яку складають феніл, біфеніл, нафтил, тетрагідронафтил, флуореніл, інденіл або фенантреніл, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, - феніл або нафтил.

Термін "гетероарил" означає ароматичну групу, що містить від 6 атомів до 20 атомів вуглецю із щонайменше одним циклом, що містить гетероатом, вибраний з групи, яку складають O, N та/або S, або термін "гетероарил" означає ароматичний цикл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з групи, яку складають O, N та/або S, та від 1 атому до 6 атомів вуглецю. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, гетероарил містить від 1 до 4, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з групи, яку складають O та/або N, та відповідно до варіанта, якому віддається перевага, вибраний з групи, яку складають піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензимидазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл та фуropіридиніл. Спіро-радикали також охоплюються цим визначенням. До гетероарилів, яким віддається перевага, належать піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, тетразоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл. Гетероарили факультативно заміщені одним, двома або трьома такими замісниками, як наприклад, галоген, нижчий алкіл, нижча алкоксигрупа, галоалкіл, арил, гетероарил та гідроксигрупа.

Термін "гетероцикліл" означає насичений або ненасичений цикл, що містить щонайменше один гетероатом, вибраний з групи, яку складають O, N та/або S, та від 1 атому до 6 атомів вуглецю. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, гетероцикліл містить від 1 до 4, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з групи, яку складають O та/або N, та відповідно до варіанта, якому віддається перевага, вибраний з групи, яку складають піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно-, тіоморфоліногрупа, тіоксаніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тієтаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тієпаніл, оксазепініл, діазепініл, тіазепініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дітіаніл, дітіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолінілімідазолініл, імідазолідиніл, азетидин-2-он-1-іл, піролідин-2-он-1-іл, піперид-2-он-1-іл, азапан-2-он-1-іл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, азабіцикло[2.2.2]гексаніл, 3H-індоліл та хінолізиніл. Спіро-рупи також охоплюються цим визначенням.

Термін "карбоцикліл" означає моноциклічну або поліциклічну систему, що містить від 3 атомів до 20 атомів вуглецю, яка може бути насиченою, ненасиченою або ароматичною.

Термін "алкіл" означає насичену вуглеводневу групу, тобто нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить від 1 атому до 10 атомів, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, від 1 атому до 8 атомів вуглецю, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, від 1 атому до 4 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, гексил або гептил.

Термін "циклоалкіл" означає алкільний цикл, що містить від 3 до 10 атомів, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, від 3 атомів до 8 атомів вуглецю, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, від 3 атомів до 6 атомів вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил.

Термін "алкеніл" означає ненасичену вуглеводневу групу, що містить один або декілька подвійних зв'язків, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, один подвійний зв'язок, тобто нерозгалужений або розгалужений алкеніл, що містить від 1 атому до 10 атомів, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, від 2 атомів до 8 атомів вуглецю, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, від 2 атомів до 4 атомів вуглецю, наприклад, вініл, аліл, металіл, бутен-2-іл, бутен-3-іл, пентен-2-іл, пентен-3-іл, пентен-4-іл, 3-метилбут-3-еніл, 2-метилбут-3-еніл, 1-метилбут-3-еніл, гексеніл або гептеніл.

Термін "алкініл" означає ненасичену вуглеводневу групу, що містить один або декілька потрійних зв'язків, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, один потрійний зв'язок, тобто нерозгалужений або розгалужений алкініл, що містить від 1 атому до 10 атомів, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, від 2 атомів до 8 атомів вуглецю, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, від 2 атомів до 4 атомів вуглецю, наприклад, етиніл, пропініл, бутин-2-іл, бутин-3-іл, пентин-2-іл, пентин-3-іл, пентин-4-іл, 2-метил-бут-3-ініл, 1-метил-бут-3-ініл, гексиніл або гептиніл.

Термін "галоген" або "гало" означає атом галогену, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, вибраний з групи, яку складають F, Cl, Br та I, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, F, Cl та Br.

У згаданих означеннях циклоалкілалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл та гетероциклілалкіл означає, що циклоалкіл, арил, гетероарил та гетероцикліл приєднані через алкіленову групу. Ця алкіленова група може мати нерозгалужену або розгалужену будову. Згадана алкіленова група відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містить від 1 атому до 6 атомів вуглецю. До прикладів відповідних сполук належать метилен, етилен, н-пропілен, н-бутилен, н-пентилен, н-гексилен, ізопропілен, втор-бутилен, трет-бутилен, 1,1-диметилпропілен, 1,2-диметилпропілен, 2,2-диметилпропілен, 1,1-диметилбутилен, 1,2-диметилбутилен, 1,3-диметилбутилен, 2,2-диметилбутилен, 2,3-диметилбутилен, 3,3-диметилбутилен, 1-етилбутилен, 2-етилбутилен, 3-етилбутилен, 1-н-пропілпропілен, 2-н-

пропілпропілен, 1-ізопропілпропілен, 2-ізопропілпропілен, 1-метилпентилен, 2-метилпентилен, 3-метилпентилен та 4-метилпентилен. Відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, згадана алкіленова група містить 1-3 атоми вуглецю, наприклад, метилен, етилен, н-пропілен та ізопропілен. Найбільша перевага віддається метилену.

Термін "карбокси(л)" означає групу $-C(O)OR$, де R - водень або "C₁-C₆-алкіл".

Термін "ацил" означає групу $-C(O)R$, де R - "C₁-C₆-алкіл", "арил", "гетероарил", "C₃-C₈-циклоалкіл", "C₃-C₈-гетероциклоалкіл", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "ацилокси(група)" означає групу $-OC(O)R$, де R - "C₁-C₆-алкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "арилацил" означає арильні групи, заміщені ацилом, в тому числі 2-ацетилфеніл тощо.

Термін "гетероарилацил" означає гетероарильні групи, заміщені ацилом, в тому числі 2-ацетилпіридил тощо.

Термін "алкокси(група)" означає групу $-O-R$, де R - "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл". До прикладів алкоксигруп, яким віддається перевага, належать метокси-, етокси-, феноксигрупа тощо.

Термін "алкоксикарбоніл" означає групу $-C(O)OR$, де R - "C₁-C₆-алкіл" або "арил", або "гетероарил", або "C₁-C₆-алкіларил", або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "алкоксикарбоніламіно(група)" означає групу $-NR'C(O)OR$, де R - "C₁-C₆-алкіл" або "арил", або "гетероарил", або "C₁-C₆-алкіларил", або "C₁-C₆-алкілгетероарил", а R' - водень або "C₁-C₆-алкіл".

Термін "амінокарбоніл" означає групу $-C(O)NRR'$, де кожний з R, R' незалежно від іншого вибраний з групи, яку складають водень, або C₁-C₆-алкіл, або арил, або гетероарил, або "C₁-C₆-алкіларил", або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "ациламіно(група)" означає групу $-NR(CO)R'$, де кожний з R, R' незалежно від іншого - водень або "C₁-C₆-алкіл", або "арил", або "гетероарил", або "C₁-C₆-алкіларил", або "C₁-C₆-алкілгетероарил".

Термін "сульфонілокси(група)" означає групу $-OSO_2-R$, де R вибраний з групи, яку складають H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами (наприклад, групу $-OSO_2-CF_3$), "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "сульфоніл" означає групу $-SO_2-R$, де R вибраний з групи, яку складають H, "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами (наприклад, групу $-SO_2-CF_3$), "C₂-C₆-

алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "сульфініл" означає групу $-S(O)-R$, де R вибраний з групи, яку складають H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", заміщений галогенами (наприклад, групу $-SO-CF_3$), "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "сульфаніл" означає групи $-S-R$, де R - H, "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіл", факультативно заміщений галогенами (наприклад, група $-S-CF_3$), "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл". До сульфанільних груп, яким віддається перевага, належать метилсульфаніл, етилсульфаніл тощо.

Термін "сульфоніламіно(група)" означає групу $-NRSO_2-R$, де кожний з R, R' незалежно від іншого вибраний з групи, яку складають водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "аміноссульфоніл" означає групу $-SO_2-NRR'$, де кожний з R, R' незалежно один від одного вибраний з групи, яку складають водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл".

Термін "аміно(група)" означає групу $-NRR'$, де кожний з R, R' незалежно від іншого вибраний з групи, яку складають водень, "C₁-C₆-алкіл", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", "C₃-C₈-циклоалкіл", "гетероциклоалкіл", "арил", "гетероарил", "C₁-C₆-алкіларил" або "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніларил", "C₂-C₆-алкенілгетероарил", "C₂-C₆-алкініларил", "C₂-C₆-алкінілгетероарил", "C₁-C₆-алкілциклоалкіл", "C₁-C₆-алкілгетероциклоалкіл", та де R та R', спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членний гетероциклоалкіл.

Термін "заміщений або незаміщений": якщо визначення індивідуального замісника не обмежене іншим чином, то вищезгадані групи, наприклад, "алкіл", "алкеніл", "алкініл", "алкоксигрупа", "арил" та "гетероарил" тощо, можуть факультативно бути незалежно один від одного заміщені замісниками в

кількості від одного до п'яти, вибраними з групи, яку складають "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкіларил", "C₁-C₆-алкілгетероарил", "C₂-C₆-алкеніл", "C₂-C₆-алкініл", первинні, вторинні або третинні аміногрупи або четвертинні амонієві групи, "ацил", "ацилокси-", "ацил аміногрупа", "амінокарбоніл", "алкоксикарбоніламіногрупа", "алкоксикарбоніл", "арил", "арилоксигрупа", "гетероарил", "гетероарилоксигрупа", карбоксил, ціаногрупа, галоген, гідроксил, нітрогрупа, сульфаніл, сульфоксигрупа, сульфоніл, сульфонамід, алкокси-, тіоалкоксигрупа, тригалометил тощо. У межах цього винаходу, згадане

"заміщення" може охоплювати також випадки, коли сусідні замісники беруть участь у замиканні циклу, зокрема, коли сусідні функціональні замісники беруть участь в утворенні, наприклад, лактамів, лактонів, циклічних ангідридів, але також і ацеталів, тіоацеталів, аміналів, що утворюються шляхом замикання циклу, наприклад, із метою утворення захисної групи.

До сполук Формули (I) належать, зокрема, сполуки, вибрані з групи, яку складають:

Варіанти сполук за цим винаходом, яким віддається перевага, зображені на схемі 1.

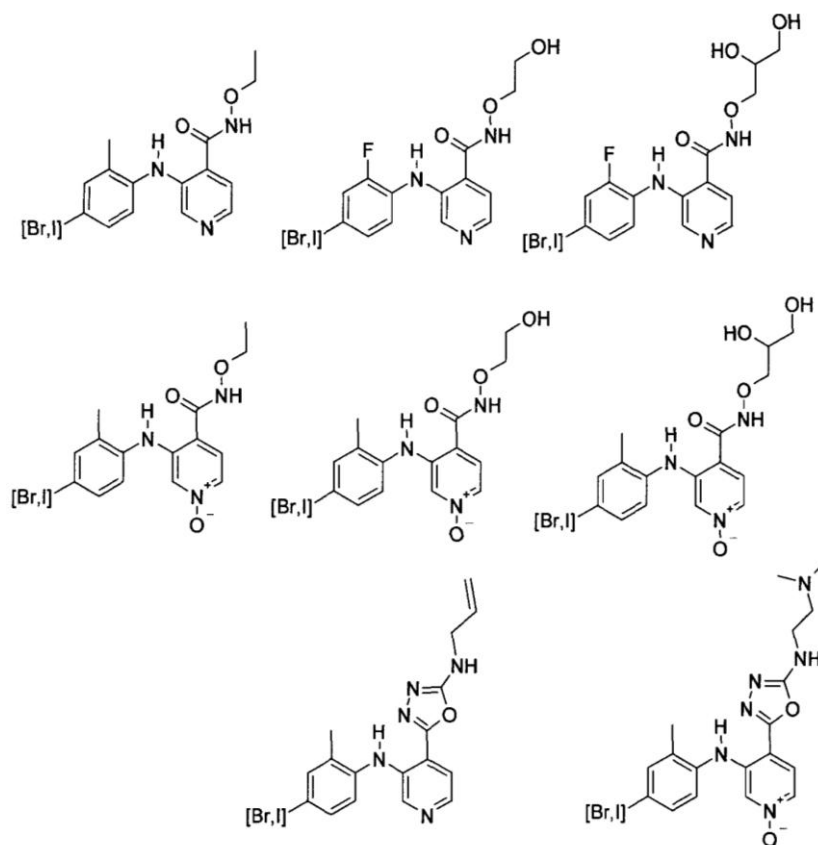


Схема 1

Сполуки за цим винаходом можуть бути у формі проліків. Термін "проліки" означає похідне, яке перетворюється у сполуку за цим винаходом внаслідок реакції із ферментом, шлунковою кислотою тощо у фізіологічних умовах у живому організмі, наприклад, внаслідок окиснювання, відновлювання, гідролізу тощо, кожне з яких протікає під впливом ферментів. Прикладами проліків є сполуки, де аміногрупа в сполуці за цим винаходом є ацилованою, алкілованою або фосфорилованою, утворюючи, наприклад, ейкозаноїламіно-, аланіламіно-, півалоїлоксиметиламіногрупу, або де гідроксильна група є ацилованою, алкілованою, фосфорилованою або перетвореною в борат, наприклад, ацетил окси-, пальмітоїлокси-, півалоїлокси-, сукцинілокси-, фумарилокси-, аланілоксигрупу, або де карбоксильна група є естерифікованою або амідованою. Ці сполуки можуть бути виготовлені зі

сполук за цим винаходом за добре відомими методами. Іншими прикладами проліків є сполуки, де карбоксилат у сполуці за цим винаходом, наприклад, перетворений в алкіл-, арил-, холін-, аміно-, ацилоксиметиловий складний ефір, ліноленоловий складний ефір.

Метаболіти сполук за цим винаходом також входять до обсягу цього винаходу.

У випадках, коли можливою є таутомерія, наприклад, кето-енольна таутомерія, сполуки за цим винаходом або їхні проліки, індивідуальні форми, наприклад, кетоформа та енольна форма, включаються в обсяг винаходу як окремо, так і спільно у формі сумішей у будь-якому співвідношенні. Таке зауваження стосується також стереоізомерів, наприклад, енантіомерів, цис/транс-ізомерів, конформерів тощо.

В разі потреби ізомери можна розділяти способами, добре відомими в галузі, наприклад, рідинною хроматографією. Це зауваження стосується також енантіомерів, для розділення яких застосовуються, наприклад, хіральні стаціонарні фази. Крім того, енантіомери можна розділити шляхом перетворення їх у діастереомери, тобто сполучення їх з енантіомерно чистою допоміжною сполукою з подальшим розділенням одержаних діастереомерів та відщеплення залишку допоміжної сполуки. Альтернативно будь-який енантіомер сполуки за цим винаходом може бути одержаний шляхом стереоселективного синтезу із застосуванням оптично чистих вихідних матеріалів.

Сполуки за цим винаходом можуть існувати у формі фармацевтично прийнятних солей або сольватів. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає солі, виготовлені із фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, в тому числі неорганічних основ або кислот та органічних основ або кислот. У разі, якщо сполуки за цим винаходом містять одну або декілька кислотних або основних груп, цей винахід також охоплює їхні відповідні фармацевтично або токсикологічно прийнятні солі, зокрема, їхні солі, придатні для фармацевтичного застосування. Таким чином, сполуки за цим винаходом, які містять кислотні групи можуть бути представлені та застосовані за цим винаходом, наприклад, у вигляді солей лужних металів, солей лужноземельних металів або солей амонію, утворених по цих групах. Більш точно, до прикладів таких солей належать солі натрію, солі калію, солі кальцію, солі магнію або солі з амонієм або органічними амінами, такими, як наприклад, етиламін, етаноламін, триетаноламін або амінокислоти. Сполуки за цим винаходом, які містять одну або декілька основних груп, тобто груп, які можуть бути протоновані, можуть бути представлені та застосовані за цим винаходом у формі їхніх солей з неорганічними або органічними кислотами, утворених по цих групах. До прикладів придатних кислот належать хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота, азотна кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, нафталіндисульфорова кислота, щавлева кислота, оцтова кислота, винна кислота, молочна кислота, саліцилова кислота, бензойна кислота, мурашина кислота, пропіонова кислота, триметилоцтова кислота, діетилоцтова кислота, малонова кислота, бурштинова кислота, пімелінова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, сульфамінова кислота, фенілпропіонова кислота, глюконова кислота, аскорбінова кислота, ізонікотина кислота, лимонна кислота, адипінова кислота та інші кислоти, відомі фахівцю в галузі. Якщо сполуки за цим винаходом одночасно містять кислотні та основні групи в молекулі, то цей винахід охоплює, на додаток до вищезгаданих сольових форм, внутрішні солі або бетаїни (цвітеріони). Відповідні солі можна одержати звичайними способами, які відомі фахівцю в галузі, наприклад, введенням цих сполук у реакцію з органічною або неорганічною кислотою або основою в розчиннику

або диспергувальному середовищі, або аніонним обміном або катіонним обміном з іншими солями. Цей винахід охоплює також усі солі сполук за цим винаходом, які, внаслідок низької фізіологічної сумісності, не є придатними для прямого застосування у лікарських препаратах, але можуть бути використані, наприклад, як проміжні продукти для проведення хімічних реакцій або для виготовлення фармацевтично прийнятних солей.

Крім того, цей винахід пропонує фармацевтичні композиції, що містять сполуку за цим винаходом або проліки відповідної сполуки, або фармацевтично прийнятну сіль або сольват відповідної сполуки як активний інгредієнт спільно з фармацевтично прийнятним носієм.

Термін "фармацевтична композиція" означає один або декілька активних інгредієнтів та один або декілька інертних інгредієнтів, які складають носій, а також будь-який продукт, одержаний, прямо або непрямо, комбінуванням, комплексуванням або агрегуванням будь-яких двох або декількох інгредієнтів, або дисоціацією одного або декількох інгредієнтів, або іншими типами реагування або взаємодії одного або декількох інгредієнтів. Відповідно, фармацевтичні композиції за цим винаходом охоплюють будь-які композиції, виготовлені шляхом змішування сполуки за цим винаходом та фармацевтично прийнятного носія.

Фармацевтична композиція за цим винаходом може додатково містити одну або декілька інших сполук як активні інгредієнти, наприклад, одну або декілька додаткових сполук за цим винаходом або їхніх проліків, або інших інгібіторів МЕК.

До згаданих композицій належать композиції, придатні для перорального, ректального, місцевого, парентерального (в тому числі підшкірного, внутрішньом'язового та внутрішньовенного), очного (офтальмологічного), легеневого (шляхом інгаляції через ніс або рот) або назального застосування, хоча найпридатніший шлях введення у кожному конкретному випадку залежить від природи та тяжкості стану, що підлягає лікуванню, та від природи активного інгредієнта. Вони можуть мати для зручності форму дозованих одиниць та можуть бути виготовлені будь-якими способами, добре відомими у фармацевтичній практиці.

За одним варіантом здійснення, згадані сполуки та фармацевтичні композиції призначені для лікування раку, наприклад, раку мозку, раку легень, плоскоклітинного епітеліального раку, раку сечового міхура, шлунка, підшлункової залози, молочної залози, голови, шиї, нирок, яєчників, простати, товстої ободової та прямої кишки, стравоходу, яєчок, жіночих статевих органів або щитовидної залози. За іншим варіантом здійснення, згадана фармацевтична композиція придатна для лікування неракових гіперпроліферативних розладів, наприклад, доброякісної гіперплазії шкіри (наприклад, псоріазу), рестенозу або простати (наприклад, доброякісної гіпертрофії простати (BPH)).

Винахід також стосується застосування сполук відповідно до Формули (I) або Формули (II) для виготовлення лікарського засобу для лікування у ссавців гіперпроліферативних захворювань, пов'язаних із гіперактивністю МЕК, а також захворю-

вань, модульованих каскадом МЕК, або розладів, опосередкованих аномальною проліферацією, наприклад, раку.

Винахід також стосується сполук або фармацевтичної композиції для лікування панкреатиту або захворювання нирок (в тому числі проліферативного гломерулонефриту та діабету, викликаного захворюванням нирок) або болів у ссавців, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за цим винаходом або фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату відповідної сполуки та фармацевтично прийнятний носій. Винахід також стосується сполуки або фармацевтичної композиції для попередження імплантації бластоцитів у ссавців, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за цим винаходом або фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату відповідної сполуки та фармацевтично прийнятний носій. Винахід також стосується сполуки або фармацевтичної композиції для лікування у ссавців захворювань, пов'язаних з утворенням або розвитком судин, ангіогенезом, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за цим винаходом, або фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату відповідної сполуки та фармацевтично прийнятний носій.

За одним варіантом здійснення, згадана сполука або фармацевтична композиція призначена для лікування захворювання, вибраного з групи, яку складають пухлинний ангіогенез, хронічне запальне захворювання, наприклад, ревматоїдний артрит, запалення кишок, атеросклероз, шкірні захворювання, наприклад, псоріаз, екзема та склеродерма, діабет, діабетична ретинопатія, пов'язана з віком дегенерація жовтої плями, гемангіома, гліома, меланома, саркома Капоші та рак яєчників, рак грудної залози, рак легенів, рак підшлункової залози, рак простати, рак ободової кишки та епідермоїдний рак.

Винахід також стосується застосування лікування гіперпроліферативного розладу у ссавців, яке включає введення в організм згаданого ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом або фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату відповідної сполуки. За одним варіантом здійснення, згадане застосування стосується лікування раку, наприклад, раку мозку, легенів, плоскоклітинного епітелію, сечового міхура, шлунка, підшлункової залози, молочної залози, голови, шиї, нирок, яєчників, простати, ободової та прямої кишки, стравоходу, яєчок, жіночих статевих органів або щитовидної залози. За іншим варіантом здійснення, згадане застосування стосується лікування неракових проліферативних розладів, наприклад, доброякісної гіперплазії шкіри (наприклад, псоріазу), рестенозу або простати (наприклад, доброякісної гіпертрофії простати (BPH)).

Винахід також стосується застосування лікування гіперпроліферативних розладів у ссавців, яке включає введення в організм згаданого ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом, або фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату відповідної сполуки, у комбінації з протипухлинним засобом, вибраним з групи, яку складають мітотичні інгібітори, алкілувальні

засоби, антиметаболіти, інтеркаляційні антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори життєвого циклу клітин, інгібітори ферментів, інгібітори топоізомери, модифікатори біологічної реакції, антигормони, інгібітори ангіогенезу та анти-андрогени.

Винахід також стосується застосування лікування панкреатиту або захворювання нирок або болів у ссавців, яке включає введення в організм згаданого ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом, або фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату відповідної сполуки. Винахід також стосується застосування попередження імплантації бластоцитів у ссавців, яке включає введення в організм згаданого ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом, або фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату відповідної сполуки.

Винахід також стосується застосування лікування захворювання, пов'язаного з утворенням або розвитком судин у ссавців, яке включає введення в організм згаданого ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом, або фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату відповідної сполуки. За одним варіантом здійснення, згаданий спосіб призначений для лікування захворювання, вибраного з групи, яку складають розвиток судин у пухлинах, хронічні запальні захворювання, наприклад, ревматоїдний артрит, атеросклероз, запалення кишок, шкірні захворювання, наприклад, псоріаз, екзема та склеродерма, діабет, діабетична ретинопатія, пов'язана з віком дегенерація жовтої плями, гемангіома, гліома, меланома, саркома Капоші та рак яєчників, рак грудної залози, рак легенів, рак підшлункової залози, рак простати, рак ободової кишки та епідермоїдний рак. До пацієнтів, яких можна лікувати сполуками за цим винаходом або фармацевтично прийнятними солями, проліками та гідратами згаданих сполук за способами за цим винаходом, належать, наприклад, пацієнти, у яких діагностовано псоріаз, рестеноз, атеросклероз, BPH, рак легенів, рак кісток, хронічний мієлолейкоз, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови та шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яєчників, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунка, рак товстої кишки, рак молочної залози, рак яєчок, пухлини жіночих статевих органів (наприклад, саркоми матки, карцинома фалопієвих труб, карцинома ендометрія, карцинома шийки матки, карцинома піхви або карцинома зовнішніх жіночих статевих органів), лімфогрануломатоз (хвороба Ходжкіна), рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи (наприклад, рак щитовидної залози, парашитовидної залози або надниркових залоз, саркоми м'яких тканин, рак сечовипускного каналу, рак пеніса, рак простати, хронічна або гостра лейкемія, тверді дитячі пухлини, лімфоцитні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирок або сечовипускного каналу (наприклад, карцинома ниркових клітин, карцинома ниркової миски) або неоплазми центральної нервової системи (наприклад, первинна лімфома центральної нервової системи, пухлини спинного мозку, гліоми стовбура мозку або аденоми гіпофізу).

Цей винахід також стосується сполуки або фармацевтичної композиції для інгібування аномального росту клітин у ссавців, яка містить певну кількість сполуки за цим винаходом, або фармацевтично прийнятної солі або сольвату або проліків відповідної сполуки, у комбінації з певною кількістю хіміотерапевтичного засобу, де кількості сполуки, солі, сольвату або проліків, та хіміотерапевтичного засобу спільно ефективні з точки зору інгібування аномального росту клітин. На даний час у галузі відомо багато хіміотерапевтичних засобів. За одним варіантом здійснення, хіміотерапевтичний засіб вибраний з групи, яку складають мітотичні інгібітори, алкілувальні засоби, антитаболіти, інтеркаляційні антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ферменти, інгібітори топоізомераз, модифікатори біологічних реакцій, антигормони, інгібітори ангіогенезу та антиандроєни. Цей винахід також стосується способу інгібування аномального росту клітин у ссавців або лікування гіперпроліферативного розладу, який включає введення в організм ссавця певної кількості сполуки за цим винаходом, або фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або проліків відповідної сполуки, у комбінації з променевою терапією, причому кількості сполуки, солі, сольвату або проліків, у комбінації з променевою терапією ефективні в інгібуванні аномального росту клітин або лікуванні гіперпроліферативного розладу у ссавця. Методики проведення променевої терапії відомі в галузі, і ці методики можуть бути застосовані в комбінації з терапією, розкритою в цьому описі. Застосування сполук за цим винаходом у такій комплексній терапії можна визначити, як описано в цьому документі. Вважається, що сполуки за цим винаходом можуть надати аномальним клітинам більшої чутливості до впливу опромінення з метою умиротворення та/або пригнічення росту таких клітин. Відповідно, цей винахід також стосується способу сенсibiliзації аномальних клітин у ссавців до опромінення, який включає введення в організм ссавця певної кількості сполуки за цим винаходом або фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або проліків відповідної сполуки, причому ця кількість є ефективною з точки зору сенсibiliзації аномальних клітин до опромінення. Згадану кількість сполуки, солі або сольвату у цьому способі можна визначити згідно зі способами оцінки ефективних кількостей відповідних сполук, описаними у цьому документі. Винахід також стосується способу та фармацевтичної композиції для інгібування аномального росту клітин у ссавців, яка містить певну кількість сполуки за цим винаходом, або фармацевтично прийнятної солі або сольвату відповідної сполуки, проліків відповідної сполуки, або ізотопно міченого похідного відповідної сполуки, та певної кількості однієї або кількох речовин, вибраних із групи, яку складають анти-ангіогенетичні засоби, інгібітори передачі сигналів та антипроліферативні засоби.

Для практичного застосування сполуки за цим винаходом можуть бути введені як активні інгредієнти в однорідну суміш із фармацевтичним носієм за звичайними способами виготовлення фармацевтичних сумішей. Носій може мати різноманітні

форми, залежно від бажаного способу застосування препарату, наприклад, перорального або парентерального (в тому числі внутрішньовенного). При виготовленні композицій для перорального застосування можна використати будь-які звичайні середовища для фармацевтичних препаратів, наприклад, воду, гліколі, олії, спирти, смакоароматичні домішки, консерванти, барвники тощо, у випадку виготовлення рідких лікарських форм для перорального вживання, наприклад, суспензій, еліксирів та розчинів; або такі носії, як, наприклад, крохмаль, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулятори, змашувальні засоби, в'язучі, розпушувальні речовини тощо, у випадку виготовлення твердих лікарських форм для перорального вживання, наприклад, порошків, твердих та м'яких капсул та таблеток, причому твердим лікарським формам віддається перевага перед рідкими формами.

У зв'язку з простотою застосування, найбільш доцільними дозованими лікарськими формами для перорального застосування є таблетки та капсули, у складі яких, очевидно, застосовуються тверді фармацевтичні носії. В разі потреби, на таблетки можна наносити покриття за стандартними способами з використанням водного або неводного середовища. Такі композиції та препарати мають містити щонайменше 0,1% активної сполуки. Вміст активної сполуки у цих композиціях може, звичайно, варіювати причому доцільно, щоб він становив від приблизно 2% до приблизно 60% маси одиниці лікарської форми. Кількість активної сполуки у таких терапевтично корисних композиціях має бути такою, щоб забезпечувати ефективне дозування. Активні сполуки можна застосовувати також назальним шляхом, наприклад, у формі рідких крапель або спреїв.

Таблетки, пілюлі, капсули тощо можуть також містити в'язуче, наприклад, трагентову камедь, аравійську камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин; наповнювачі, наприклад, дикальційфосфат; розпушувальна речовина, наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінову кислоту; змашувальний засіб, наприклад, стеарат магнію; та підсолоджувач, наприклад, сахарозу, лактозу або сахарин. Якщо формою дозованої одиниці є капсула, то вона може містити, на додаток до матеріалів вищезгаданих типів, рідкий носій, наприклад, олію.

У лікарських формах можуть бути присутні різноманітні інші матеріали як покриття або з метою модифікування фізичної форми дозованої одиниці. Наприклад, таблетки можуть мати оболонку з шелаку, цукру або обох цих речовин. Сироп або еліксир можуть містити, окрім активного інгредієнта, сахарозу як підсолоджувач, метил- та пропілпарабени як консерванти, барвник та смакоароматичну домішку, наприклад, вишневий або цитрусовий ароматизатор.

Сполуки за цим винаходом можна застосовувати також парентеральним шляхом. Розчини або суспензії цих активних сполук можна виготовляти у воді з домішкою відповідної поверхнево-активної речовини, наприклад, гідроксипропілцелюлози. Дисперсії можна виготовляти також у гліцерині,

рідких поліетиленгліколях та сумішах цих сполук з оліями. У випадку зберігання та застосування у звичайних умовах ці препарати містять консервант для запобігання розвитку мікроорганізмів.

До фармацевтичних композицій, придатних для застосування шляхом ін'єкції, належать стерильні водні розчини або дисперсії та стерильні порошки для негайного виготовлення стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій. У всіх випадках лікарські форми мають бути стерильними та досить плинними для введення за допомогою шприца без будь-яких утруднень. Вони мають бути стабільними в умовах виробництва та зберігання та захищеними від забруднення мікроорганізмами, наприклад, бактеріями та грибами. Носієм може бути розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, багатоатомний спирт (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь та рідкий поліетиленгліколь), відповідні суміші цих сполук та рослинні олії.

Для введення в організм ссавця, особливо людини, ефективної дози сполуки за цим винаходом можна застосовувати будь-який придатний спосіб введення. Наприклад, можна застосовувати пероральний, ректальний, місцевий, парентеральний, очний, легеневий, назальний шляхи тощо. До лікарських форм належать таблетки, пастилки, дисперсії, суспензії, розчини, капсули, креми, мазі, аерозолі тощо. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, сполуки за цим винаходом застосовуються пероральним шляхом.

Застосовувані ефективні дози активного інгредієнта можуть варіювати залежно від конкретної застосовуваної сполуки, способу введення, розладу, який підлягає лікуванню, та його тяжкості. Такі дози може без утруднень встановити фахівець у галузі.

При лікуванні або профілактиці раку, запалення або інших проліферативних захворювань, для яких показано застосування сполук за цим винаходом, задовільні результати, як правило, досягаються при введенні сполук за цим винаходом у добових дозах від приблизно 0,1 мг до приблизно 100 мг на кілограм маси тіла тварини; відповідно до варіантів, яким віддається перевага, ці дози вводять у вигляді однієї добової дози або у вигляді часткових доз від 2 разів до 6 разів на добу, або у формах із модифікованим вивільненням. Для більшості крупних тварин загальна добова доза становить від приблизно 1,0 мг до приблизно 1000 мг відповідно до варіантів, яким віддається перевага, - від приблизно 1 мг до приблизно 50 мг. Для дорослої людини з масою тіла 70 кг загальна добова доза у загальному випадку становить від приблизно 7 мг до приблизно 350 мг. Цей режим дозування можна уточнювати з метою досягнення оптимальної терапевтичної реакції.

Деякі аббревіатури, які можуть застосовуватися у цьому описі, мають такі значення:

Аббревіатури

Позначення
b широкий пік

CDI	N,N-карбондидімідазол
d	дублет
DCM	дихлорметан
dd	подвійний дублет
DIPEA	N-етилдіізопропіламін
DMF	N,N-диметилформамід
	гідрохлорид
EDC	1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду
PXBE	рідина хроматографія під високим тиском
LiHMDS.	гексаметилдисилазид літію
MCPBA	3-хлорнадбензойна кислота
YMP	ядерно-магнітний резонанс
PG	група захисту
PyBOP	гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокси-трис-піролідинфосфонію
q	квартет
rt	час затримання
s	синглет
трет	трет-бутил
TFA	трифтороцтова кислота
THF	тетрагідрофуран
TLC	хроматографія в тонкому шарі

Сполуки за цим винаходом можна одержати за методиками, представленими у поданих нижче Схемах та Прикладах із використанням придатних матеріалів, та додатково ілюстрованими поданими нижче конкретними прикладами. Крім того, застосовуючи методики, подані в цьому описі, у комбінації з інформацією, відомою пересічному фахівцеві у галузі, можна легко одержати додаткові сполуки за цим винаходом, заявлені у формулі винаходу. Однак сполуки, ілюстровані у прикладах, не слід розглядати як єдиний клас сполук, що розглядається у цьому винаході. Приклади додатково ілюструють деталі виготовлення сполук за цим винаходом. Фахівцям у галузі легко зрозуміти, що для одержання цих сполук можна застосовувати відомі варіації умов та процесів поданих нижче препаративних методик. Описані сполуки, як правило, виділяють із реакційних сумішей у формі їхніх фармацевтично прийнятних солей, наприклад, солей, описаних вище. Вільні основи амінів, що відповідають виділеним солям, можна одержати шляхом нейтралізації придатною основою, наприклад, водним розчином бікарбонату натрію, карбонату натрію, гідроксиду натрію та гідроксиду калію, та екстракції вільної основи аміну органічним розчинником з подальшим випарюванням розчинника. Вільну основу аміну, виділену таким чином, можна потім перетворити в іншу фармацевтично прийнятну сіль шляхом розчинення в органічному розчиннику, додання до розчину відповідної кислоти та подальшого випарювання, осадження або кристалізації.

Одержання сполук за цим винаходом ілюстровано схемами 2 та 3. Якщо на схемах не вказано інше, змінні замісники відповідають поданим вище визначенням.

Подані нижче приклади призначені для ілюстрування конкретних варіантів здійснення цього винаходу.

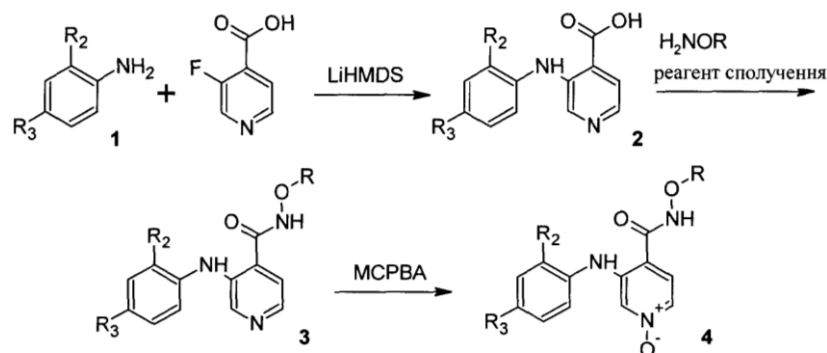


Схема 2

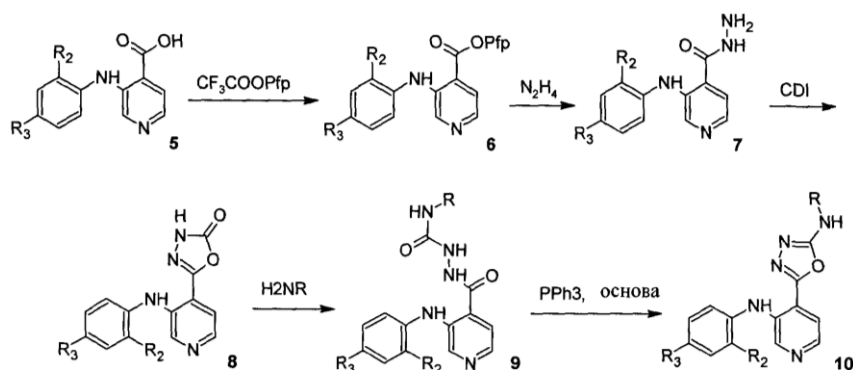


Схема 3

Схема 2 ілюструє синтез сполук за цим винаходом. На стадії 1 анілін 1 вводять у реакцію з 3-фторізонікотиною кислотою в інертному розчиннику, краще у THF, шляхом додання основи, необмежувальним прикладом якої відповідно до варіанта, якому віддається перевага, є LiHMDS. На стадії 2 3-аніліноізонікотинову кислоту 2 сполучають з O-алкілгідроксиламіном, використовуючи відповідний реагент сполучення, необмежувальними прикладами якого є в тому числі PyBOP; EDC або DCC, у відповідному органічному розчиннику, наприклад, у DMF, THF або DCM, і одержують гідроксамат 3. Сполуку 3 потім перетворюють у відповідний піридин-N-оксид 4, використовуючи окиснювач, наприклад, MCPBA або пероцтову кислоту, у придатному розчиннику, наприклад, THF або DCM.

Придатні похідні аніліну та ізонікотинової кислоти постачаються на ринок фірмами Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Мюнхен, Німеччина, або Acros Organics, Бельгія, або Fisher Scientific GmbH, 58239 Шверте, Німеччина, або їх можна одержати за стандартними методиками, описаними у монографії Марча (March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 5th Edition; John Wiley & Sons). Схема 3 ілюструє одержання сполук за цим винаходом, де W є гетероциклічним фрагментом. На стадії 1 похідне 3-аніліноізонікотинової кислоти 5 вводять в реакцію з пентафторфеніл-трифторацетатом та основою, наприклад, піридином, і одержують активний складний ефір 6, який потім перетворюють на стадії 2 у

гідразид 7 шляхом проведення реакції з гідразин-гідратом в інертному розчиннику, наприклад, DCM, DMF або THF. Потім проводять реакцію сполуки 7 з CDI або будь-яким іншим еквівалентним карбонатом у розчиннику, якому віддається перевага, наприклад, DMF або DCM, і одержують оксадіазолон 8, який при обробленні заміщеним аміном в етанолі утворює N-заміщені гідразинкарбоксаміди 9. Замикання циклу здійснюють шляхом додання трифенілфосфіну та основи, наприклад, триетиламіну або DIPEA, в інертному розчиннику, наприклад, CCl₄, і одержують сполуку 10.

Сполуки з іншими замісниками у положенні W можна одержати шляхом відповідної дериватизації групи COOH, відомої фахівцю в галузі, як описано у монографії Айхера та Гауптмана (Theophil Eicher, Siegfried Hauptmann, "The Chemistry of Heterocycles; Structures, Reactions, Synthesis and Application", 2nd edition, Wiley-VCH 2003). Приклади введення альтернативних гетероциклічних або гетероарильних груп подано, наприклад, у WO 03/077855 та WO 01/05391.

Якщо не вказано інше, усі реакції у неводних середовищах виконувалися в атмосфері аргону або азоту із застосуванням наявних на ринку безводних розчинників. Сполуки очищали способом флеш-хроматографії на колонці, використовуючи як сорбент силікагель Merck silica gel 60 (230-400 меш, розмір частинок 0,04-0,06 мм), або препаративною РХВЕ з оберненою фазою, використовуючи колонку розміром 20×125 мм із сорбентом

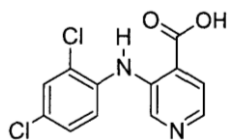
Reposil-Pur ODS3, 5 мкм, насос Shimadzu LC8A та детектор із діодною лінійкою SPD-10Avr UV/Vis. Спектри ^1H -ЯМР реєстрували на приладі Varian VXR-S (300 МГц для ^1H -ЯМР), використовуючи як розчинник d_6 -диметилсульфоксид або d_4 -метанол; хімічні зсуви вказано у млн^{-1} (мільйонних частках) відносно тетраметилсилану. Аналітичну рідинну хроматографію з мас-спектроскопією (LC/MS) виконували, використовуючи колонки розміром 1×60 мм із сорбентом Reprosil-Pur ODS3, 5 мкм при швидкості потоку 250 мкл/хв, об'єм дозувальної петлі 2,5 мл; значення часу затримання вказано у хвилинах. Методики аналізів: (I) хроматографування з застосуванням насоса LC10Advr (Shimadzu), детектора з діодною лінійкою SPD-M10Avr UV/Vis та мас-спектроскопічного детектора QP2010 у режимі ESI+ з УФ-детектуванням на довжинах хвиль 214, 254 та 275 нм при елюванні лінійним градієнтом 15-95% ацетонітрилу (B) у воді (A) (0,1% мурашиної кислоти) протягом 5 хв; (II) ті самі умови, але при елюванні лінійним градієнтом B 1-30% протягом 8 хв; (III) ті самі умови, але при елюванні лінійним градієнтом B 10-60% протягом 8 хв; (IV) ті самі умови, але при елюванні лінійним градієнтом B 15-99% протягом 8 хв; (V) ті самі умови, але при елюванні лінійним градієнтом B 10-90% протягом 5 хв; (VI) ті самі умови, але при елюванні лінійним градієнтом B 5-95% протягом 5 хв.

Приклади

Приклади, наведені нижче, призначені для ілюстрування конкретних варіантів здійснення цього винаходу та не призначені для обмеження жодним чином обсягу опису або формули винаходу.

Приклад 1

3-[(2,4-дихлорфеніл)аміно]ізонікотинава кислота (2a)

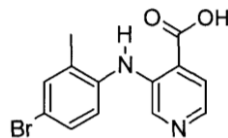


2,4-дихлоранілін (162 мг, 1,00 ммоль) та 3-фторпіридин-4-карбонову кислоту (141 мг, 1,00 ммоль) розчиняли у безводному THF (6,0 мл) у атмосфері аргону, і одержану суміш охолоджували до -78°C . Додавали розчин LiHMDS (1,0M у THF, 3,5 мл), і одержану реакційну суміш залишали для нагрівання до температури навколишнього середовища. Через 18 год реакцію гасили додаванням розчину HCl у діоксані (4,0M, 2,0 мл). Леткі речовини видаляли у вакуумі, одержаний неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи силікагель та градієнт 0-10% метанолу у DCM як елюент, і одержували 204 мг (721 ммоль; вихід 72%) чистого бажаного продукту.

LC-MS (методика I): $t_{\text{r}}=2,98$ хв; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282,9; ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta=7,72$ (1H, dd, $J=2,2$ Гц, $J=8,8$ Гц); 7,48 (1H, d, $J=8,8$ Гц); 7,53 (1H, d, $J=2,9$ Гц); 7,71 (1H, d, $J=4,4$ Гц); 7,99 (1H, d, $J=5,1$ Гц); 8,46 (1H, s); 11,3 (1H, b).

Приклад 2

3-[(4-бром-2-метилфеніл)аміно]ізонікотинава кислота (2b)

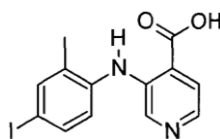


4-бром-2-метиланілін (186 мг, 1,00 ммоль) та 3-фторпіридин-4-карбонову кислоту (141 мг, 1,00 ммоль) розчиняли у безводному THF (6,0 мл) у атмосфері аргону, і одержану суміш охолоджували до -78°C . Додавали розчин LiHMDS (1,0M у THF, 3,5 мл), і одержану реакційну суміш залишали для нагрівання до температури навколишнього середовища. Через 24 год реакцію гасили додаванням розчину HCl у діоксані (4,0M, 2,0 мл). Леткі речовини видаляли у вакуумі, одержаний неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи силікагель та градієнт 0-10% метанолу у DCM як елюент, і одержували 215 мг (701 ммоль; вихід 70%) чистого бажаного продукту.

LC-MS (методика I): $t_{\text{r}} 1,57$ хв; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306,7; ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta=2,23$ (3H, s); 3,62 (1H, b); 7,27 (2H, s); 7,38 (1H, s); 7,65 (1H, d, $J=4,1$ Гц); 7,91 (1H, d, $J=7,9$ Гц); 8,45 (1H, s).

Приклад 3

3-[(4-йод-2-метилфеніл)аміно]ізонікотинава кислота (2c)

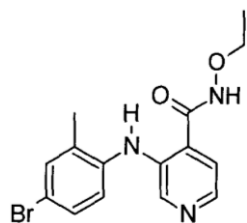


4-йод-2-метиланілін (233 мг, 1,00 ммоль) та 3-фторпіридин-4-карбонову кислоту (141 мг, 1,00 ммоль) розчиняли у безводному THF (6,0 мл) у атмосфері аргону, і одержану суміш охолоджували до -78°C . Додавали розчин LiHMDS (1,0M у THF, 3,5 мл), і одержану реакційну суміш залишали для нагрівання до температури навколишнього середовища. Через 36 год реакцію гасили додаванням твердого NH_4Cl . Після фільтрування леткі речовини видаляли у вакуумі, одержаний неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи силікагель та градієнт 0-10% метанолу у DCM як елюент, і одержували 208 мг (588 ммоль; вихід 59%) чистого бажаного продукту.

LC-MS (методика I): $t_{\text{r}} 1,69$ хв; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395,8; ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): $\delta=2,20$ (3H, s); 3,80 (1H, b); 7,15 (1H, d, $J=8,8$ Гц); 7,20 (1H, b); 7,48 (1H, dd, $J=8,1$ Гц, $J=2,2$ Гц); 7,61 (1H, d, $J=1,5$ Гц); 7,66 (1H, d, $J=5,1$ Гц); 7,97 (1H, d, $J=4,4$ Гц); 8,30 (1H, s).

Приклад 4

3-[(4-бром-2-метилфеніл)аміно]-N-етоксіізонікотинамід (3b)

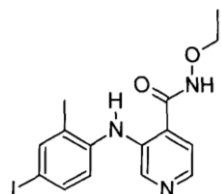


3-[(4-бром-2-метилфеніл)аміно]ізонікотинуову кислоту 2b (320 мг, 1,04 ммоль) розчиняли у 15 мл безводного DMF, після чого додавали DIPEA (2,08 ммоль, 373 мл), BuVOP (1,25 ммоль, 651 мг) та гідрохлорид О-етилгідроксиламіну (2,08 ммоль, 203 мг). Одержану суміш перемішували протягом 2 год, та видаляли леткі речовини у вакуумі. Одержаний неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи силікагель та градієнт 0-5% метанолу у DCM як елюент, і одержували 280 мг (800 ммоль; вихід 77%) чистого бажаного продукту.

LC-MS (методика I): *rt* 1,90 хв; *m/z* [M+H]⁺ 351,9; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ=1,20 (3H, t, J=6,6 Гц); 2,21 (3H, s); 3,91 (2H, q, J=6,6 Гц); 7,20 (1H, d, J=8,8 Гц); 7,34 (1H, dd, J=8,8 Гц, J=2,2 Гц); 7,42 (1H, d, J=5,1 Гц); 7,47 (1H, d, J=2,2 Гц); 8,08 (1H, d, J=5,1 Гц); 8,35 (1H, s); 8,70 (1H, b).

Приклад 5

N-етокси-3-[(4-йод-2-метилфеніл)аміно]ізонікотинамід (3c)



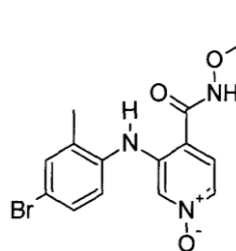
3-[(4-йод-2-метилфеніл)аміно]ізонікотинуову кислоту 2c (60 мг, 0,17 ммоль) розчиняли у 6 мл безводного DMF, після чого додавали DIPEA (0,20 ммоль, 37 мл), BuVOP (0,20 ммоль, 107 мг) та гідрохлорид О-етилгідроксиламіну (0,34 ммоль, 34 мг). Одержану суміш перемішували протягом 4 год, та видаляли леткі речовини у вакуумі. Одер-

жаний неочищений матеріал очищали препаративною рідинною хроматографією високої ефективності (PXBE) з оберненою фазою, і одержували 36 мг (91 ммоль; вихід 53%) чистого бажаного продукту.

LC-MS (методика I): *rt* 2,14 хв; *m/z* [M+H]⁺ 397,9; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ=1,20 (3H, t, J=7,3 Гц); 2,19 (3H, s); 3,40 (b); 3,90 (2H, q, J=7,3 Гц); 7,07 (1H, d, J=8,8 Гц); 7,42 (1H, d, J=5,1 Гц); 7,48 (1H, 2, J=7,3 Гц); 8,08 (1H, d, J=4,4 Гц); 8,37 (1H, s); 8,71 (1H, b).

Приклад 6

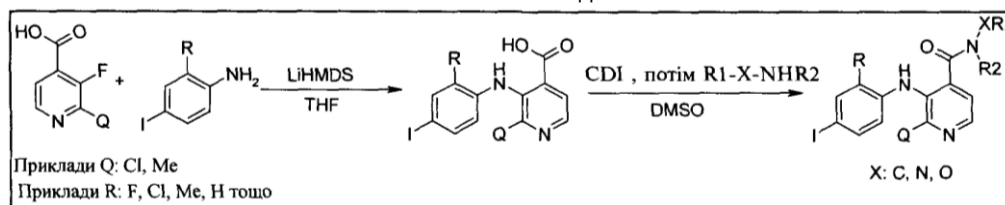
1-оксид 3-[(4-бром-2-метилфеніл)аміно]-N-етоксиізонікотинамід (4b)



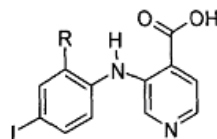
3-[(4-бром-2-метилфеніл)аміно]-N-етоксиізонікотинамід 3b (80,0 мг, 0,228 ммоль) розчиняли у 4 мл безводного DCM та додавали 3-хлорнадбензойну кислоту (73% чистоти, 60 мг) при температурі навколишнього середовища. Через 2 год розчинник видаляли у вакуумі, одержаний неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи силікагель та градієнт 0-10% метанолу у DCM як елюент, і одержували 37 мг (101 ммоль; вихід 44%) чистого бажаного продукту.

LC-MS (методика III): *rt* 4,47 хв; *m/z* [M+H]⁺ 366,0; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ=1,22 (3H, t, J=7,3 Гц); 2,21 (3H, s); 3,94 (2H, q, J=7,3 Гц); 7,27 (1H, d, J=8,8 Гц); 7,41 (1H, dd, J=8,8 Гц, J=2,2 Гц); 7,51 (1H, d, J=6,6 Гц); 7,55 (1H, dd, J=10,3 Гц, J=2,2 Гц); 7,68 (1H, dd, J=6,6 Гц, J=2,2 Гц); 9,31 (1H, b).

Загальна Методика 1:



Загальна Методика 1 починається з реакції різноманітних 3-галогенованих ізонікотинуових кислот із заміщеними анілінами у присутності основи. Одержані кислоти потім дериватизують шляхом введення в реакцію з 1,1-карбондідімідазолом у DMSO і подальшого додання бажаного нуклеофільного реагенту.



Проміжний продукт 1

Проміжний продукт 1: R=F

Проміжний продукт 2: R=Cl

Проміжний продукт 3: R=CH₃

3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинова кислота (R=фтор)

Суміш 2-фтор-4-йоданіліну (20,0 г, 84,38 ммоль) у безводному THF (80 мл) охолоджували до -67°C (баня із сумішшю сухого льоду з ізопропіловим спиртом) у атмосфері азоту, після чого повільно додавали через завантажувальну лійку 1,0 М розчин біс(триметилсиліл)аміду літію (255 мл, 255 ммоль) із такою швидкістю, щоб підтримувати внутрішню температуру нижче -59°C (~2 год). Після завершення додавання одержану жовто-зелену суспензію перемішували протягом 30 хв, а потім обробляли 2-фторізонікотиною кислотою (8,0 г, 56,69 ммоль). Баню не відстороняли, але дозволяли суміші повільно нагрітися до кімнатної температури. Через 4 дні одержану темну суспензію виливали у двофазну суміш водного 2,0-н. розчину гідроксиду натрію (1000 мл) та етилацетату (150 мл). Водний шар відділяли, а одержані органічні фази знову екстрагували основою (1000 мл). Доводили pH двох одержаних водних шарів до ~2 додаванням концентрованої хлористоводневої кислоти. Випадав жовтий твердий осад, який відфільтровували. Одержаний жовтий осад промивали водою (2×400 мл) та сушили у високому вакуумі при 40°C (17-19 г). LC/MS [(5,2 хв; 359 (M+1))].

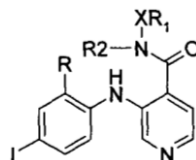
Проміжний продукт 2

3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинову кислоту (R=хлор): синтезували як проміжний продукт 1 шляхом проведення реакції 15,7 ммоль 2-хлор-4-йоданіліну з 23,55 ммоль 2-фторізонікотиною кислоти. LC/MS [(5,9 хв; 376 (M+1))].

Проміжний продукт 3

3-[(2-метил-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинову кислоту (R=метил): синтезували як проміжний продукт 1 шляхом проведення реакції 4,7 ммоль 2-метил-4-йоданіліну з 7,0 ммоль 2-фторізонікотиною кислоти. LC/MS [(5,3 хв; 355 (M+1))]. Дивись детальний опис методики у Прикладі 3.

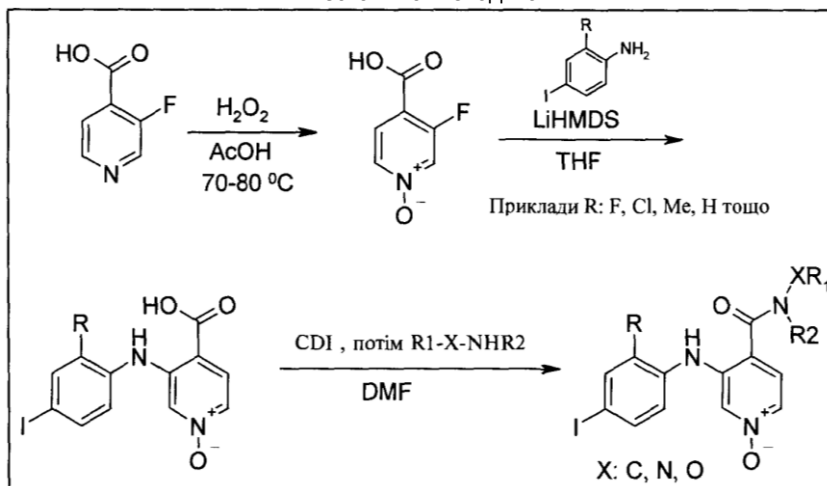
Синтез інгібіторів MEK: Загальна методика дериватизації карбоксильних груп 3-феніламіноізонікотининових кислот



Карбонову кислоту (дивись проміжні продукти 1-3) (0,2-8 ммоль) та CDI (1,1-карбонілдіімідазол) (1,3 екв.) у безводному DMSO (10-20 об'ємів) перемішували при кімнатній температурі (13-18 год). Потім одержаний темно-жовтий розчин обробляли заміщеним аміном, заміщеним гідрaziном або O-заміщеним гідроксиламіном (1-2 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4-18 год, одержаний темно-жовтий розчин виливали в етилацетат, промивали розсолем та концентрували.

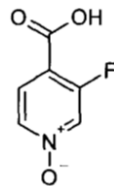
Методика синтезу похідних 3-феніламіно-1-оксіізонікотиною кислоти

Загальна Методика 2:



1-оксипохідні синтезували аналогічним чином. Першою стадією цього синтезу було N-окиснювання 3-фторізонікотиною кислоти. Подальшими стадіями було виконання описаної вище Загальної Методики 1. Процедурні особливості для цього синтезу такі:

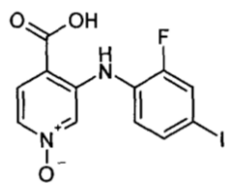
1-оксид 3-фторізонікотиною кислоти:



До розчину 3-фторізонікотиною кислоти (5,0 г, 35,33 ммоль) у оцтовій кислоті (25 мл) додавали пероксид водню (6 мл). Одержану реакційну суміш перемішували при $70-80^{\circ}\text{C}$ протягом ночі. Розчин-

ник видаляли, одержуючи 5,5 г 1-оксиду 3-фторізонікотинової кислоти (кількісний вихід).

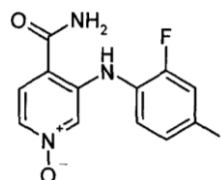
3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-оксіізонікотинова кислота:



1,1,1,3,3,3-гексаметилдісилазан-2-ід літію (62 мл, 62,0 ммоль) додавали до розчину 2-фтор-4-йоданіліну (7,24 г, 30,55 ммоль) у THF при -78°C . Одержану суміш перемішували протягом 90 хв при -78°C , потім додавали ще 1,2 екв. 1,1,1,3,3,3-гексаметилдісилазан-2-іду літію (31 мл, 31,0 ммоль), а потім 1-оксид 3-фторізонікотинової кислоти (4,0 г, 25,46 ммоль). Одержану реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Розчинник випарювали, та додавали воду (50 мл). Доводили рН водного шару до <3 , та промивали діетиловим ефіром (20 мл \times 2). Продукт випадав у вигляді жовтого твердо-

го осаду. Його відфільтровували та сушили до одержання 3,50 г матеріалу (36%) - 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-оксіізонікотинової кислоти. LC/MS: [7,32 хв; 374 (M+1)].

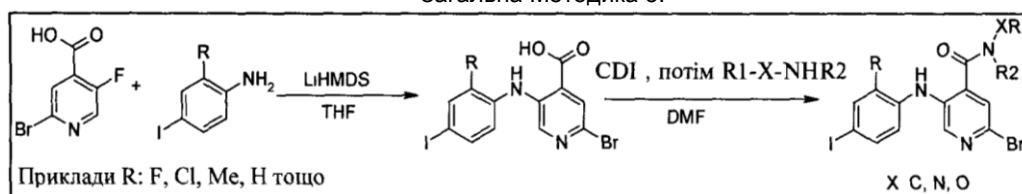
1-оксид 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід



3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-оксіізонікотинамід синтезували за загальною методикою Способу 1, як описано вище, використовуючи як вихідні матеріали 110 мг (0,29 ммоль) 1-оксиду 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти та 56 мг (0,74 ммоль) ацетату амонію. LC/MS: [7,32 хв; 375 (M+1)].

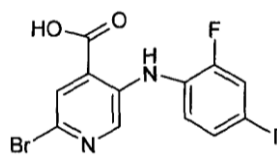
Методика синтезу похідних 2-бром-3-феніламіноізонікотинової кислоти

Загальна Методика 3:



Похідні 2-бром-3-феніламіноізонікотинової кислоти синтезували аналогічним чином. Типова методика синтезу таких аналогів описана нижче:

2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинова кислота:

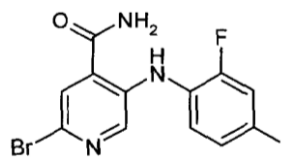


1,1,1,3,3,3-гексаметилдісилазан-2-ід літію (11,9 мл, 1,00 М, 11,82 ммоль) додавали до розчину 2-фтор-4-йоданіліну (1,40 г, 5,91 ммоль) при -78°C . Одержаний блідо-зелений розчин перемішували протягом 1,5 год при -78°C . Потім додавали 1,1,1,3,3,3-гексаметилдісилазан-2-ід літію (5,45 мл, 1,00 М, 5,45 ммоль), а потім 2-бром-5-фторізонікотинову кислоту (1,00 г, 4,55 ммоль) у THF (5 мл). Одержану темну гомогенну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Неочищений продукт розводили EtOAc (300 мл). Потім промивали його розведеним розчином HCl (20 мл), H_2O (20 мл), сушили та очищали на установці Flashmaster II, використовуючи картридж місткістю 100 г, і одержували 1,18 г

(59%) 2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинової кислоти.

LC/MS: 7,43 хв, 438 (M+1).

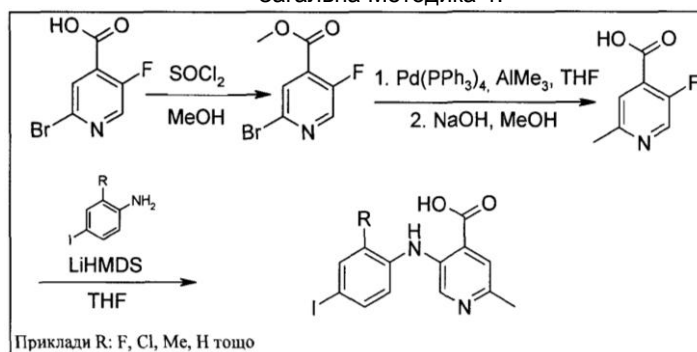
2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід:



До розчину 2-бром-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (145,0 мг, 0,33 ммоль) у N,N-диметилформаміді (1,50 мл), додавали 1,1'-карбоніл-біс(1H-імідазол) (60 мг, 0,36 ммоль), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 год, одержуючи гомогенний розчин. Додавали ацетат амонію (65 мг, 0,83 ммоль) та перемішували протягом 2 год. Додавали воду (10 мл), відфільтровували твердий осад, що випав, і промивали гарячим метанолом, одержуючи 2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід у вигляді жовтої твердої речовини (85 мг, 58%) LC/MS: [9,59 хв; 436, 438].

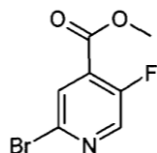
Методика синтезу похідних 2-алкіл-3-феніламіноізонікотинової кислоти

Загальна Методика 4:



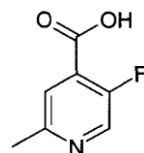
Типова методика синтезу похідних 2-алкіл-3-феніламіно-ізонікотинової кислоти:

Метил-2-бром-5-фторізонікотинат:



До розчину 2-бром-5-фторізонікотинової кислоти (1,5 г, 6,82 ммоль) у метанолі (75 мл) додавали краплями тіонілдіхлорид (2,5 мл, 34,09 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли у високому вакуумі. Твердий залишок дистильовали при 90°C у вакуумі, і одержували 1,3 г (81%) чистого метил-2-бром-5-фторізонікотинату.

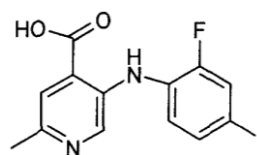
Метил-5-фтор-2-метилізонікотинат



До розчину метил-2-бром-5-фторізонікотинату (1,0 г, 4,27 ммоль) у тетрагідрофурані (25 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (495,0 мг, 0,43 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 10 хв, після чого додавали триметилалюміній (5,13 мл, 1,00 М розчин у гептані, 5,13 ммоль). Одержану суміш нагрівали зі зворотним

холодильником протягом 4 год, та спостерігали за реакцією за допомогою хроматографії в тонкому шарі (TLC) (10% EtOAc-гексан). Потім реакційну суміш розводили EtOAc (75 мл) та додавали декілька крапель насиченого розчину хлориду амонію. Одержану суміш фільтрували через тонкий шар силікагелю, а потім видаляли розчинник. Неочищений продукт повторно розчиняли у 5-н. водному розчині NaOH та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Неочищений продукт очищали на установці Flashmaster II, одержуючи 250 мг 5-фтор-2-метилізонікотинової кислоти.

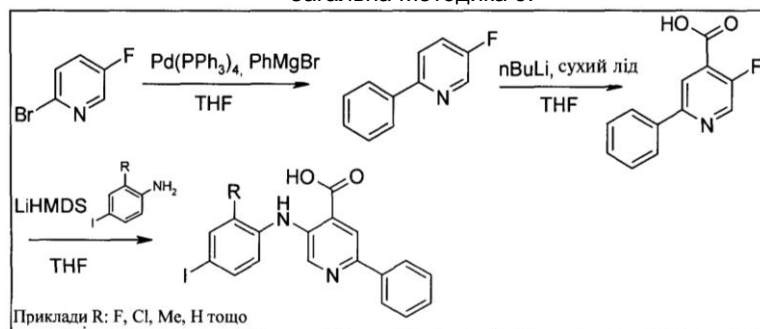
5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-2-метилізонікотинова кислота:



5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-2-метилізонікотинову кислоту синтезували за загальною методикою Способу 1, як описано вище, використовуючи як вихідні матеріали 200 мг (1,29 ммоль) 5-фтор-2-метилізонікотинової кислоти, 370 мг (1,55 ммоль) 2-фтор-4-йоданіліну та дві порції біс(триметилсиліл)аміду літію (3,35 мл, 3,35 ммоль та 1,55 мл, 1,55 ммоль). Вихід: 30 мг, 6%, LC/MS [5,5 хв; 473 (M+1)].

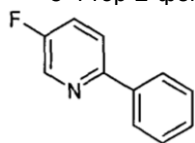
Методика синтезу похідних 2-арил-3-феніламіно-ізонікотинової кислоти

Загальна Методика 5:



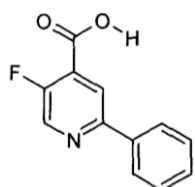
Типова методика синтезу похідних 2-алкіл-3-феніламіно-ізонікотинової кислоти:

5-Фтор-2-фенілпіридин:



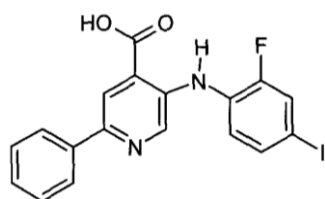
До розчину 2-бром-5-фторпіридину (10,0 г, 56,82 ммоль, Aldrich) у тетрагідрофурані (100 мл) додавали комплекс тетракіс(трифенілфосфін)-Pd та перемішували протягом 10 хв. Потім додавали краплями бромід фенілмагнію (68,2 мл, 1,00 М розчин у THF, 68,19 ммоль) при 0°C. Одержану суміш перемішували протягом ночі. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (600 мл) та фільтрували. Одержаний фільтрат концентрували та очищали флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 2% EtOAc-гексан, і одержували 6,8 г (69%) 5-фтор-2-фенілпіридину.

5-фтор-2-фенілізонікотинова кислота:



До розчину 5-фтор-2-фенілпіридину (760,0 мг, 4,39 ммоль) у тетрагідрофурані (15,0 мл) додавали н-бутиллітій (2,11 мл, 2,50 М розчин у THF, 5,27 ммоль) при -45°C. Одержану суміш перемішували протягом 1 год при -45°C, потім виливали у THF, що містив сухий лід. Перемішували протягом 1 год, потім додавали MeOH (2 мл). Одержаний розчин концентрували та очищали на установці Flashmaster II, і одержували 560 мг (58%) 5-фтор-2-фенілізонікотинової кислоти.

5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-2-фенілізонікотинова кислота:

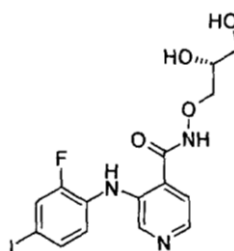


Біс(триметилсиліл)амід літію (2,8 мл, 1,0 М розчин у THF, 2,76 ммоль) додавали до суспензії 5-фтор-2-фенілізонікотинової кислоти (500 мг, 2,30 ммоль) у THF (10 мл) при -78°C. Одержану темну суспензію перемішували протягом 30 хв. У іншій колбі розчиняли 2-фтор-4-йоданілін (709,30 мг, 2,99 ммоль, 1,30 екв.) у (15 мл) THF та охолоджували до -78°C. До цього розчину додавали біс(триметилсиліл)амід літію (5 мл, 1,00 М, 5,06

ммоль, 2,20 екв.), і одержану суміш перемішували протягом 1 год. Одержана реакційна суміш стала дуже в'язкою. До неї за допомогою шприца додавали гомогенний розчин суміші кислота-LiHMDS. Одержану суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Розводили EtOAc (300 мл), промивали розведеною HCl (20 мл), водою (20 мл), після чого сушили та концентрували. Очищали на установці Flashmaster, використовуючи картридж місткістю 100 г, і одержували 565 мг 5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-2-фенілізонікотинової кислоти. LC/MS: [8,59 хв; 435 (M+1)].

Приклад 7:

N-{[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]окси}-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотин-амід:



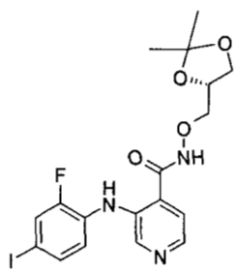
Суспензію N-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси}-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинаміду (синтез описано нижче) (3,0 г, 6,16 ммоль) у дихлорметані (20 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (20 мл), а одержаний світло-жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 8 год реакційну суміш концентрували до одержання жовтого масла, яке розчиняли у етилацетаті (100 мл) та виливали у воду (150 мл). Встановлювали рН двофазної суміші між 6 та 7, додаючи 2,0-н. водний розчин гідроксиду натрію, та розділяли одержані шари. Одержані органічні фази сушили над сульфатом натрію, концентрували до одержання жовтого масла та вміщували у високій вакуум при 40°C. Одержану жовту тверду піну зважували (2,39 г, 5,34 ммоль, 87%) після висушування протягом 18 год. LC/MS [5,22 хв; 448 (M+1)].

Гідрохлорид N-{[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]окси}-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотин-аміду:

Діол із попередньої стадії (2,09 г, 4,67 ммоль) суспендували у воді (20 мл) та обробляли водним 1,0-н. розчином HCl (4,7 мл). Після повного розчинення одержаний розчин завантажували у ліофілізатор. Через 18 год одержували 2,23 г жовтої твердої речовини (4,61 ммоль, 99%). LC/MS [5,22 хв; 448 (M+1)].

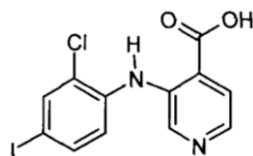
Приклад 7a:

N-{[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси}-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



Суміш карбонової кислоти (Проміжного продукту 1) (3,00 г, 8,38 ммоль) та CDI (1,70 г, 10,48 ммоль) суспендували у безводному DMSO (40 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год. Після цього одержаний темно-жовтий розчин обробляли аміном (2,05 г, 13,93 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год, після чого виливали у розсіл (250 мл) та екстрагували етилацетатом (250 мл). Одержані органічні фази промивали розсолем (2×250 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували до одержання твердої речовини (3,06 г, 75%). LC/MS [6,03 хв; 488 (M+1)].

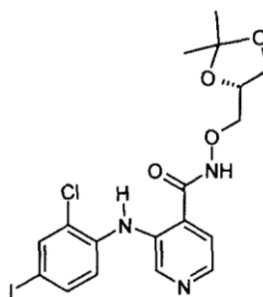
3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинова кислота:



До суспензії 3-фторізонікотинової кислоти (2,00 г, 14,17 ммоль) у тетрагідрофурани (50 мл) при -78°C додавали біс(триметилсиліл)амід літію (14,3 мл, 17,01 ммоль). Одержану темну забарвлену суспензію перемішували протягом 15 хв. У іншій колбі до розчину 2-хлор-4-йоданіліну (4,7 г, 18,43 ммоль) у THF (50 мл) додавали біс(триметилсиліл)амід літію (24,9 мл, 29,77 ммоль) при -78°C у атмосфері азоту. Одержаний зелений розчин перемішували протягом 15 хв. До цього зеленого розчину додавали розчин кислоти, обробленої сполукою літію. Холодну баню відстороняли, дозволяли суміші нагрітися до кімнатної температури, та перемішували протягом ночі. Одержану суміш фільтрували, і неочищений продукт розводили EtOAc (400 мл). Потім його промивали розведеною HCl (25 мл), H₂O (25 мл) та сушили. Під час випарювання розчинника виділяли 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини. (1,3 г, 24%).

Приклад 7b:

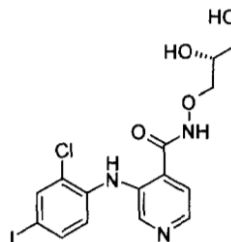
3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]-N-[[4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метоксиізонікотинамід:



3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинову кислоту (120,00 мг, 0,32 ммоль) з попереднього Прикладу суспендували у дихлорметані (5 мл). Додавали піридин (50,68 мг, 0,64 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (82,81 мг, 0,64 ммоль) (DIEA сприяє одержанню гомогенного розчину). До цієї суміші додавали оксалілхлорид (121,99 мг, 0,96 ммоль) та перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Суміш концентрували, а одержаний залишок сушили у вакуумі. Неочищений хлорангідрид кислоти розчиняли у DCM (5 мл) та додавали DIEA (83 мг, 0,64 ммоль), а потім O-[[4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метил}гідроксиламін (142 мг, 0,96 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 3 год, концентрували та очищали на установці Flashmaster II, одержуючи 125 мг 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]-N-[[4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метоксиізонікотинамід (77% вихід).

Приклад 8:

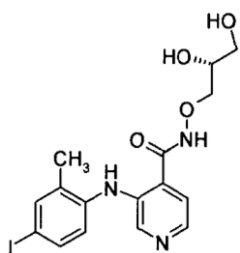
3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]-N-[[2R)-2,3-дигідроксипропіл]-оксиізонікотинамід:



3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]-N-[[4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метоксиізонікотинамід (100,00 мг, 0,198 ммоль) з попереднього Прикладу, розчинений у оцтовій кислоті (1 мл), нагрівали при 90°C протягом 2 год. Спостерігали за реакцією за допомогою РХВЕ. Після завершення реакції оцтову кислоту видаляли, а неочищений продукт очищали на установці Flashmaster II, одержуючи 40 мг (43%) 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]-N-[[2R)-2,3-дигідроксипропіл]оксиізонікотинамід. LC/MS: [7,97 хв; 464, 466 (M+1)].

Приклад 9:

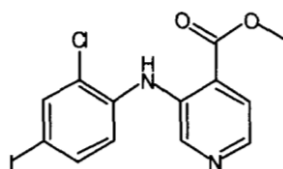
3-[(2-метил-4-йодфеніл)аміно]-N-[[2R)-2,3-дигідроксипропіл]-оксиізонікотинамід:



3-[(2-метил-4-йодфеніл)аміно]-N-[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]оксиізонікотинамід синтезували як 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]-N-[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]оксиізонікотинамід, використовуючи Проміжний продукт 3 замість проміжного продукту 2. LC/MS: [7,36 хв; 464, 445 (M+1)].

Приклад 10:

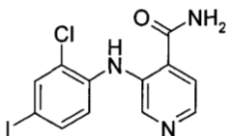
Метил-3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинат:



Карбонову кислоту (Проміжний продукт 2) (0,200 г, 0,534 ммоль) та CDI (0,095 г, 0,586 ммоль) у безводному DMSO (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Потім одержаний світло-жовтий розчин обробляли безводним метанолом (0,5 мл) та 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-еном (0,090 г, 0,591 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при 50°C. Через 2 дні одержаний темно-жовтий розчин виливали у воду та етилацетат. Розділяли шари, і одержані органічні фази промивали розсолон, сушили та концентрували, одержуючи жовту тверду речовину (0,207 г, 100%). LC/MS [8,20 хв; 389 (M+1)].

Приклад 11:

3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



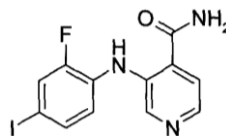
3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 6 ммоль 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 2) та 12 ммоль ацетату амонію. LC/MS [8,29 хв; 374 (M+1)].

Гідрохлорид 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:

Амід, одержаний на попередній стадії (4,5 ммоль), суспендували у воді (10 мл) та обробляли водним 1,0-н. розчином HCl (9 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв, охолоджували до 3°C та фільтрували. Жовто-зелену тверду речовину сушили у високому вакуумі при 40°C. LC/MS [8,29 хв; 374 (вільна основа, M+1)].

Приклад 12:

3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



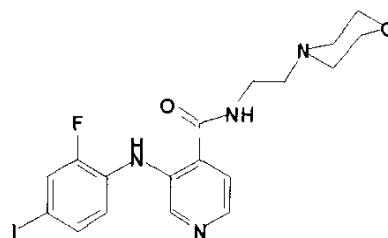
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 8 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 16 ммоль ацетату амонію. LC/MS [7,27 хв; 358 (M+1)].

Гідрохлорид 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:

Амід, одержаний на попередній стадії (4 ммоль), суспендували у воді (12 мл) та обробляли водним 1,0-н. розчином HCl (8 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв, охолоджували до 3°C та фільтрували. Жовто-зелену тверду речовину сушили у високому вакуумі при 40°C. LC/MS [7,26 хв; 358 (вільна основа, M+1)].

Приклад 13:

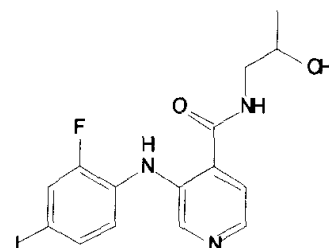
3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-морфолін-4-ілетил)ізонікотинамід



3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-морфолін-4-ілетил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,35 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,50 ммоль 2-морфолін-4-ілетиламіну LC/MS [1,74 хв; 471 (M+1)].

Приклад 14:

3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-гідроксипропіл)ізонікотинамід:

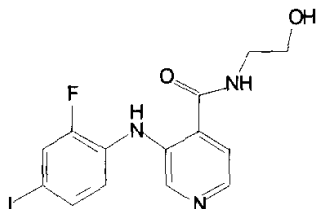


3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-гідроксипропіл)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,45 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти

(проміжний продукт 1) та 0,62 ммоль 2-аміно-ізопропанолу. LC/MS [5,11 хв; 416 (M+1)].

Приклад 15:

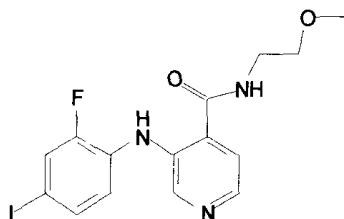
3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксietил)ізонікотинамід:



3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксietил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,39 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,50 ммоль етаноламіну. LC/MS [3,42 хв; 402 (M+1)].

Приклад 16:

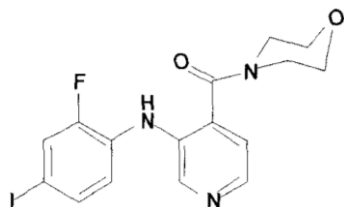
3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-метоксietил)ізонікотинамід



3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксietил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,45 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,60 ммоль 2-метоксietіламіну. LC/MS [3,42 хв; 402 (M+1)].

Приклад 17:

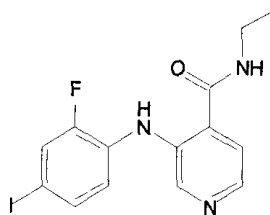
[3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)піридин-4-іл]-морфолін-4-іл-метанон



3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)піридин-4-іл]-морфолін-4-іл-метанон синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,36 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,47 ммоль морфоліну. LC/MS [7,67 хв; 428 (M+1)].

Приклад 18:

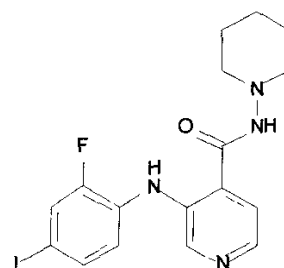
N-етил-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



N-етил-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,34 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,48 ммоль моноетиламіну. LC/MS [5,96 хв; 386 (M+1)].

Приклад 19:

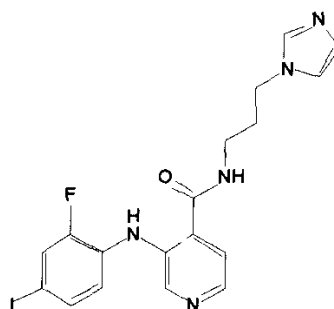
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-піперидин-1-іл-ізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-піперидин-1-іл-ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,30 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,47 ммоль піперидин-1-іламіну. LC/MS [8,81 хв; 441 (M+1)].

Приклад 20:

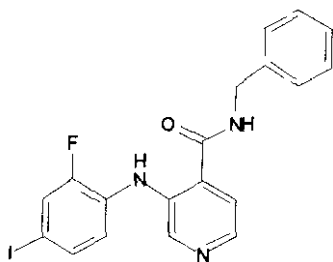
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-ізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,40 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,60 ммоль 3-імідазол-1-іл-пропіламіну. LC/MS [4,82 хв; 466 (M+1)].

Приклад 21:

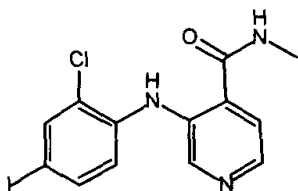
N-бензил-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



N-бензил-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,3 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,45 ммоль бензиламіну. LC/MS [7,55 хв; 448 (M+1)].

Приклад 22:

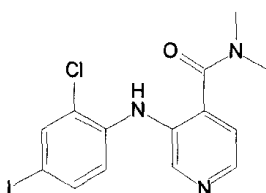
3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]-N-метилізонікотинамід:



3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]-N-метилізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,32 ммоль 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 2) та 0,43 ммоль монометиламіну. LC/MS [9,23 хв; 389 (M+1)].

Приклад 23:

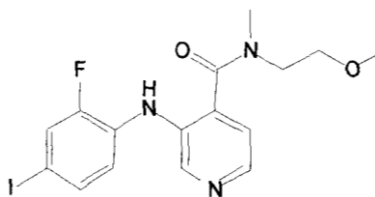
3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]-N-диметилізонікотинамід



3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]-N-диметилізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,30 ммоль 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 2) та 0,40 ммоль диметиламіну. LC/MS [8,38 хв; 402,7 (M+1)].

Приклад 24:

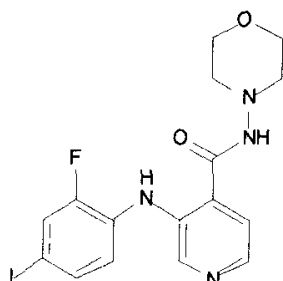
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-метоксіетил)-N-метилізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-метоксіетил)-N-метилізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,42 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,57 ммоль (2-метоксіетил)-диметил-аміну. LC/MS [7,84 хв; 430 (M+1)].

Приклад 25

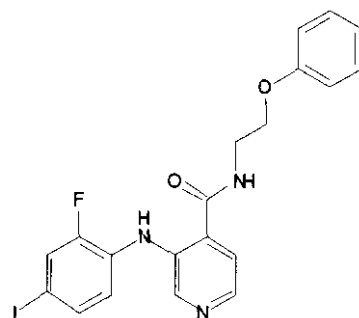
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-морфолін-4-ілізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-морфолін-4-ілізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,5 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,81 ммоль морфолін-4-іламіну. LC/MS [8,25 хв; 443 (M+1)].

Приклад 26:

3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-феноксіетил)ізонікотинамід:

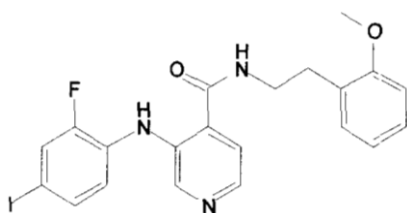


3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-феноксіетил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,32 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,45 ммоль 2-феноксіетиламіну. LC/MS [10,10 хв; 478 (M+1)].

Приклад 27:

3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[2-(2-метоксифеніл)-етил]ізонікотинамід:

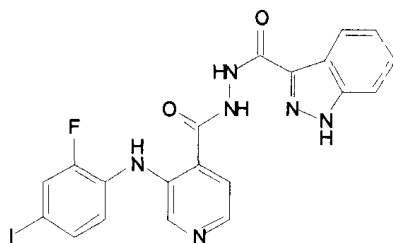
65



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[2-(2-метоксифеніл)етил]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,54 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,81 ммоль 2-(2-метоксифеніл)-етиламіну. LC/MS [10,19 хв; 492 (M+1)].

Приклад 28:

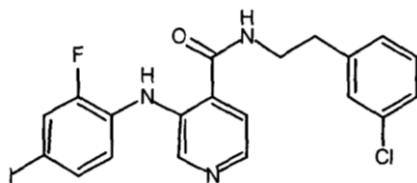
N'-{3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиноїл}-1H-індазол-3-карбогідрозид:



N'-{3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиноїл}-1H-індазол-3-карбогідрозид синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,32 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,47 ммоль гідрозиду 1H-індазол-3-карбонової кислоти. LC/MS [9,14 хв; 517 (M+1)].

Приклад 29:

N-[2-(3-хлорфеніл)етил]-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



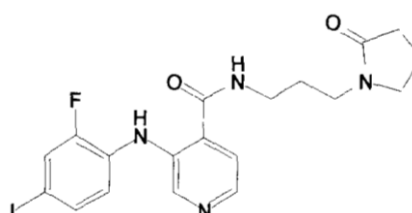
N-[2-(3-хлорфеніл)етил]-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,5 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,75 ммоль 2-(3-хлорфеніл)етиламіну. LC/MS [10,47 хв; 496 (M+1)].

Приклад 30:

3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[3-(2-оксопіролідін-1-іл)-пропіл]ізонікотинамід:

94571

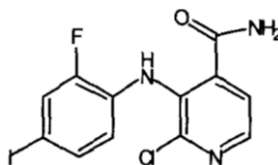
66



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,6 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,85 ммоль 1-(3-аміно-пропіл)-піролідін-2-ону LC/MS [8,70 хв; 483 (M+1)].

Приклад 31:

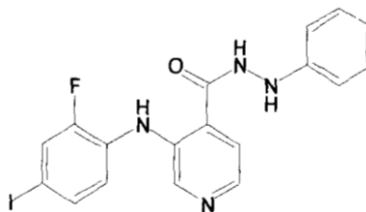
2-хлор-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід



2-хлор-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,2 ммоль 2-хлор-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинової кислоти та 0,5 ммоль ацетату амонію. LC/MS [8,61 хв; 392 (M+1)].

Приклад 32:

3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N'-фенілізонікотиногідрозид:

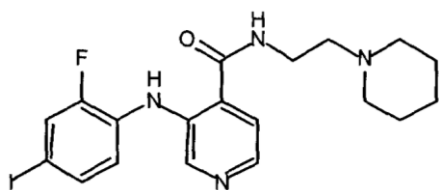


3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N'-фенілізонікотиногідрозид синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,45 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,7 ммоль фенілгідрозину. LC/MS [9,52 хв; 449 (M+1)].

Приклад 33:

3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-піперидин-1-ілетил)ізонікотинамід:

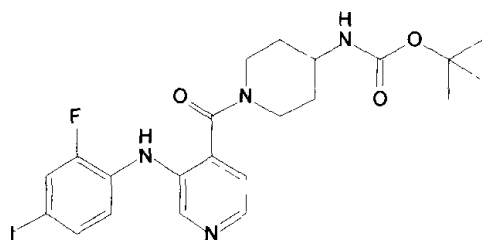
67



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-піперидин-1-ілетил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 2,5 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 4,0 ммоль 2-піперидин-1-ілетиламіну. LC/MS [5,40 хв; 469 (M+1)].

Приклад 34:

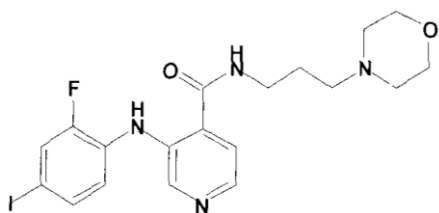
Трет-бутил-(1-{3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиніол}-піперидин-4-іл)карбамат:



Трет-бутил-(1-{3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиніол}-піперидин-4-іл)карбамат синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 2,4 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 4,0 ммоль трет-бутилового складного ефіру піперидин-4-іл-карбамінової кислоти. LC/MS [9,47 хв; 541 (M+1)].

Приклад 35:

3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)ізонікотинамід:



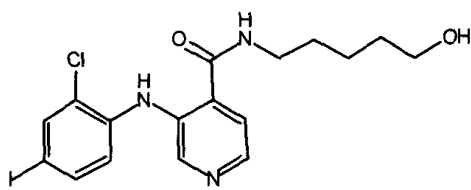
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 1,0 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 1,6 ммоль 3-морфолін-4-ілпропіламіну. LC/MS [4,66 хв; 485 (M+1)].

Приклад 36:

3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(5-гідроксипентил)ізонікотинамід:

94571

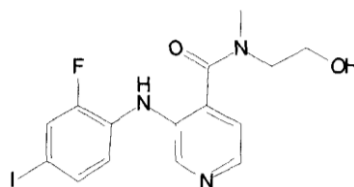
68



3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-N-(5-гідроксипентил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,30 ммоль 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 2) та 0,40 ммоль 5-амінопентан-1-олу. LC/MS [9,33 хв; 461 (M+1)].

Приклад 37:

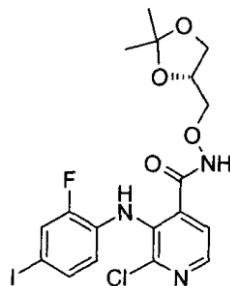
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-гідроксіетилметил)ізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-гідроксіетилметил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,4 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,6 ммоль 2-метиламіноетанолу. LC/MS [6,47 хв; 416 (M+1)].

Приклад 38:

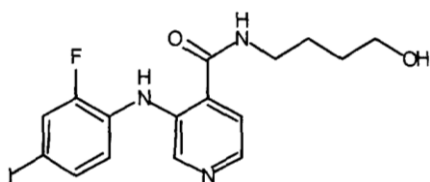
2-хлор-N-[[{(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси}-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід



2-хлор-N-[[{(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси}-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,2 ммоль 2-хлор-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинової кислоти та 0,3 ммоль O-[[{(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метил}-гідроксиламіну LC/MS [9,19 хв; 522 (M+1)].

Приклад 39:

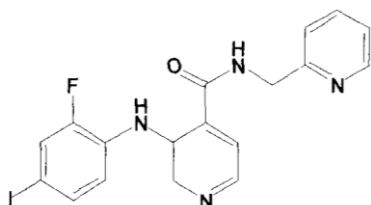
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(4-гідроксипентил)ізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(4-гідроксибутил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,5 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,63 ммоль 4-гідроксибутиламіну. LC/MS [8,42 хв; 430 (M+1)].

Приклад 40:

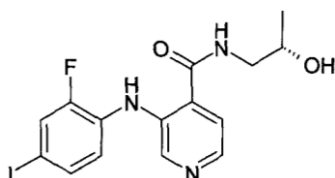
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(піридин-2-ілметил)ізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(піридин-2-ілметил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,46 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,78 ммоль піридин-2-метиламіну. LC/MS [8,33 хв; 449 (M+1)].

Приклад 41:

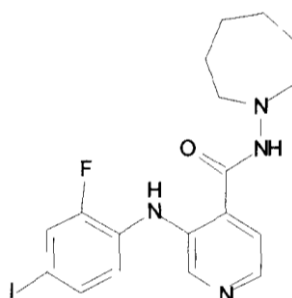
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[(2S)-2-гідроксипропіл]ізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[(2S)-2-гідроксипропіл]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,3 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,4 ммоль 2-(R)-гідроксипропіламіну. LC/MS [8,40 хв; 416 (M+1)].

Приклад 42:

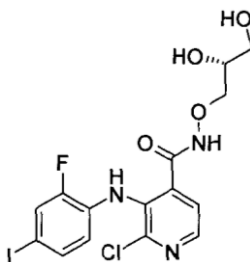
N-азепан-1-іл-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



N-азепан-1-іл-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,45 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 6,2 ммоль азепан-1-іламіну. LC/MS [8,99 хв; 455 (M+1)].

Приклад 43:

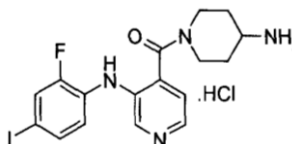
2-хлор-N-[(2R)-2,3-дигідроксипропокс]-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід



Відщеплювали захисну групу від 2-хлор-N-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід, за допомогою суміші TFA/дихлорметан (50:50) при кімнатній температурі протягом 30 хв, і одержували бажаний продукт. Очищення LC/MS з оберненою фазою [7,94 хв; 482 (M+1)].

Приклад 44:

Гідрохлорид 4-[(4-амінопіридин-1-іл)карбоніл]-N-(2-фтор-4-йодфеніл)піридин-3-аміну:

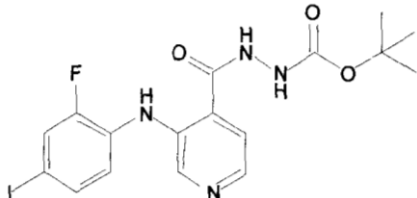


4-[(4-амінопіридин-1-іл)карбоніл]-N-(2-фтор-4-йодфеніл)піридин-3-амін синтезували з трет-бутил(1-{3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиноіл}піридин-4-іл)карбамату (описаного нижче) шляхом відщеплення захисної групи Boc за допомогою суміші TFA/DCM. 0,33 ммоль трет-бутил(1-{3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиноіл}піридин-4-іл)карбамату розчиняли у 4 мл суміші (50:50) TFA/дихлорметан. Після 2 год перемішування при кімнатній температурі леткі речовини випарювали, а одержаний залишок повторно розчиняли в 2 мл метанолу. Додавали 1,0-н. розчин HCl у діетило-

вому ефірі, після чого випадав продукт. LC/MS [2,01 хв; 441 (вільна основа, M+1)].

Приклад 45:

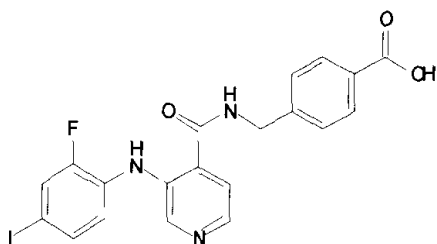
Трет-бутил-2-{3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-ізонікотиніол}-гідразин-карбоксилат:



Трет-бутил-2-{3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиніол}-гідразин-карбоксилат синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 3 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 5 ммоль трет-бутилового складного ефіру гідразинкарбонової кислоти. LC/MS [9,37 хв; 473 (M+1)].

Приклад 46:

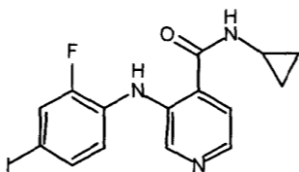
4-[(3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиніом)-аміно)-метил]бензойна кислота:



4-[(3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиніом)-аміно)метил]бензойну кислоту синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,3 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,45 ммоль 4-амінометилбензойної кислоти. LC/MS [9,25 хв; 492 (M+1)].

Приклад 47:

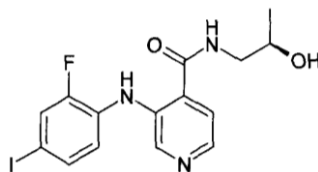
N-циклопропіл-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



N-циклопропіл-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,2 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,23 ммоль циклопропіламіну. LC/MS [8,78 хв; 398 (M+1)].

Приклад 48:

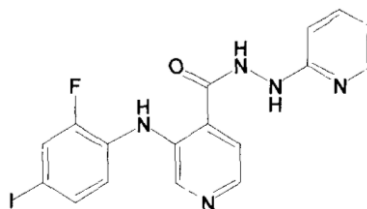
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[(2R)-2-гідроксипропіл]-ізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[(2R)-2-гідроксипропіл]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 2 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 3 ммоль 2-(R)-гідроксипропіламіну. LC/MS [8,33 хв; 416 (M+1)].

Приклад 49:

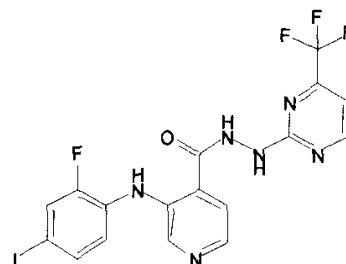
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N'-піридин-2-ілізонікотиногідразид:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N'-піридин-2-ілізонікотиногідразид синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,5 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,8 ммоль піридин-2-іл-гідразину. LC/MS [6,90 хв; 450 (M+1)].

Приклад 50:

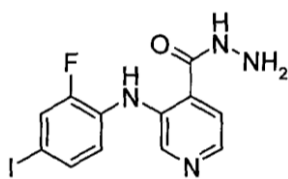
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N'-[4-(трифторметил)-піримідин-2-іл]ізонікотиногідразид:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N'-[4-(трифторметил)піримідин-2-іл]ізонікотиногідразид синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,4 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,6 ммоль 4-трифторметил-піримідин-2-іл-гідразину. LC/MS [9,38 хв; 519 (M+1)].

Приклад 51:

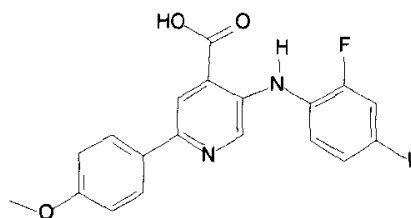
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиногідразид:



Гідрохлорид 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиногідразиду синтезували з трет-бутил-2-{3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинойл}-гідразин-карбоксилату (описаного вище) шляхом відщеплення захисної групи Boc у кислотних умовах (50:50, TFA/DCM). LC/MS [7,11 хв; 373 (вільна основа, M+1)].

Приклад 52:

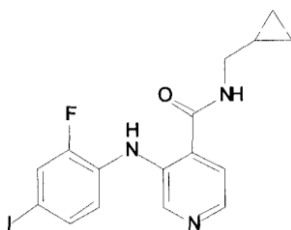
5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-2-(4-метоксифеніл)ізонікотинова кислота:



5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-2-(4-метоксифеніл)ізонікотинову кислоту синтезували за загальною методикою 5, описаною вище. Спочатку синтезували 5-фтор-2-(4-метоксифеніл)піридин, використовуючи як вихідні матеріали 1,0 г (5,68 ммоль) 2-бром-5-фторпіридину та n-метоксифенілмагнійбромід (13,7 мл, 0,5 М у THF, 6,82 ммоль) у присутності 0,66 г (0,57 ммоль) комплексу тетракіс(трифенілфосфін)-Pd. Вихід: 766 мг, 66%. Потім синтезували 5-фтор-2-(4-метоксифеніл)ізонікотинову кислоту з використанням 765 мг (3,76 ммоль) 5-фтор-2-(4-метоксифеніл)піридину, бутиллітію (1,8 мл, 2,50 М у THF, 4,52 ммоль) та сухого льоду. Вихід: 450 мг, 48%. Потім синтезували 5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-2-(4-метоксифеніл)ізонікотинову кислоту з 2,37 ммоль 2-фтор-4-йоданіліну та 1,82 ммоль 5-фтор-2-(4-метоксифеніл)ізонікотинової кислоти, як описано в Загальній Методиці 5. LC/MS. [9,52 хв, 465 (M+1)].

Приклад 53:

N-(циклопропілметил)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:

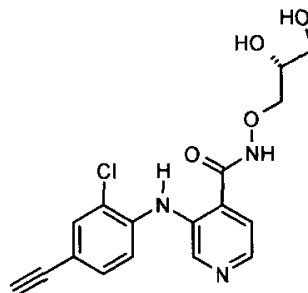


N-(циклопропілметил)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище,

використовуючи як вихідні матеріали 0,2 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,23 ммоль циклопропілметиламіну. LC/MS [9,79 хв; 412 (M+1)].

Приклад 54:

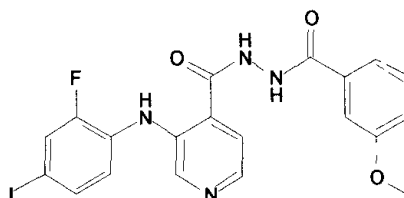
3-(2-хлор-4-етиніл-феніламіно)-N-(2,3-дигідроксипропокси)ізонікотинамід



0,43 ммоль 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]-N-[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]оксиізонікотинамід (синтез описано вище), 0,02 ммоль дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) та 0,03 ммоль йодиду міді(I) розчиняли у DMF та TEA. Додавали до розчину при перемішуванні 0,93 ммоль триметилсилілацетилену, і одержану оранжеву суміш інтенсивно перемішували протягом 18 год при температурі навколишнього середовища. Потім розчинник видаляли під зниженим тиском, а одержаний залишок розводили EtOAc, промивали водою (двічі) та насиченим розсолем (двічі). Одержані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували, після чого концентрували під зниженим тиском, і одержували коричневу тверду речовину, яку потім розчиняли у метанолі. Додавали 3,10 ммоль CsF, і одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища. Після перемішування протягом 16 год одержаний розчин концентрували, розчиняли в EtOAc, після чого органічну фазу промивали водою, розсолем, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували під зниженим тиском. Одержаний залишок піддавали хроматографії на колонці (Flashmaster) на силікагелі, використовуючи EtOAc/MeOH (0-100%), і одержували бажаний продукт. LC/MS [5,29 хв; 362 (M+1)].

Приклад 55:

3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N'-(3-метоксibenзоїл)ізонікотиногідразид:

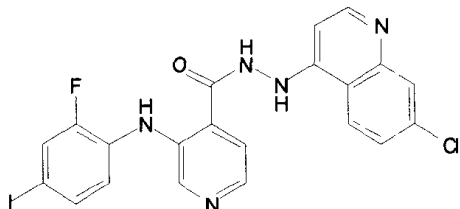


3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N'-(3-метоксibenзоїл)ізонікотиногідразид синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,4 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,55 ммоль 3-

метокси-бензогідразиду. LC/MS [9,23 хв; 507 (M+1)].

Приклад 56:

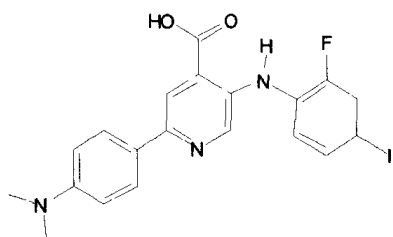
N'-(7-хлорхінолін-4-іл)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-ізонікотино-гідрозид:



N'-(7-хлорхінолін-4-іл)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотино-гідрозид синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,33 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,50 ммоль 7-хлорхінолін-4-іл-гідрозину. LC/MS [7,69 хв; 534 (M+1)].

Приклад 57:

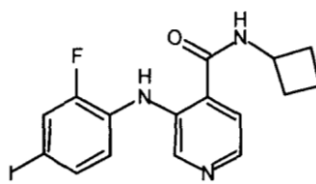
2-[4-(диметиламіно)феніл]-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-ізонікотинова кислота



2-[4-(диметиламіно)феніл]-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинову кислоту синтезували за загальною методикою 5, описаною вище. Спочатку синтезували 4-(5-фторпіридин-2-іл)-N,N-диметиланілін, використовуючи як вихідні матеріали 5,68 ммоль 2-бром-5-фторпіридину та бромід 4-(N,N-диметил)аніліну (6,82 ммоль) у присутності комплексу 0,66 г (0,57 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)-Pd. Вихід: 650 мг, 59%. Потім синтезували 2-[4-(диметиламіно)феніл]-5-фторізонікотинову кислоту з використанням 2,66 ммоль 4-(5-фторпіридин-2-іл)-N,N-диметиланіліну, бутиллітію (17,3 ммоль) та сухого льоду. Вихід: 460 мг, 66%. Потім синтезували 5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-2-[4-(метоксифеніл)ізонікотинову кислоту з 1,25 ммоль 2-фтор-4-йоданіліну та 0,96 ммоль 2-[4-(диметиламіно)феніл]-5-фторізонікотинової кислоти, як описано в Загальній Методіці 5. LC/MS: [8,86 хв, 478 (M+1)].

Приклад 58:

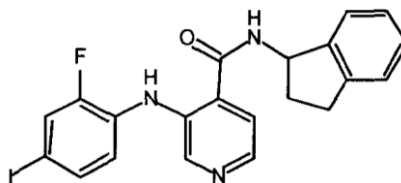
N-циклобутил-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



N-(циклобутил)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,34 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,42 ммоль циклобутиламіну. LC/MS [9,86 хв; 412 (M+1)].

Приклад 59:

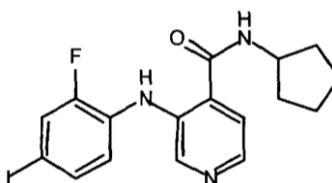
N-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-ізонікотинамід:



N-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,43 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,57 ммоль інданіламіну. LC/MS [10,69 хв; 474 (M+1)].

Приклад 60:

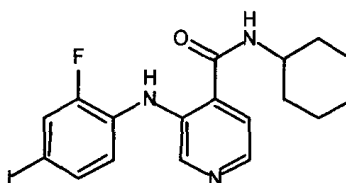
N-циклопентил-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-ізонікотинамід:



N-циклопентил-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,45 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,57 ммоль циклопентиламіну. LC/MS [9,55 хв; 426 (M+1)].

Приклад 61:

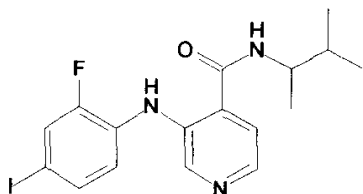
N-циклогексил-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



N-циклогексил-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,33 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,42 ммоль циклогексиламіну. LC/MS [10,52 хв; 440 (M+1)].

Приклад 62:

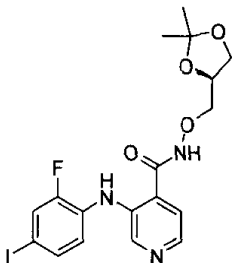
N-(1,2-диметилпропіл)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



N-(1,2-диметилпропіл)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,4 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,6 ммоль 2,3-диметилбутиламіну. LC/MS [10,32 хв; 428 (M+1)].

Приклад 63:

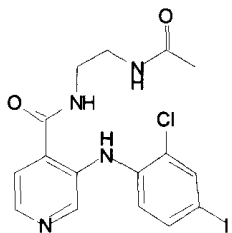
N-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



N-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували у формі ізомеру N-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід. LC/MS. [8,94 хв; 488 (M+1)].

Приклад 64:

N-(2-ацетиламіноетил)-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід

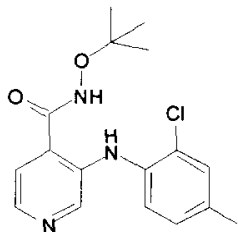


N-(2-ацетиламіноетил)-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище,

використовуючи як вихідні матеріали 0,32 ммоль 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 2) та 0,44 ммоль N-(2-аміноетил)-ацетаміду. LC/MS [8,38 хв; 4,59 (M+1)].

Приклад 65:

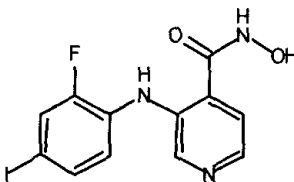
Трет-бутиловий складний ефір 3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)піридин-4-карбоніл]-карбамінової кислоти:



Трет-бутиловий складний ефір 3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)піридин-4-карбоніл]-карбамінової кислоти синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,6 ммоль 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 2) та 0,8 ммоль трет-бутилового складного ефіру карбамінової кислоти. LC/MS [9,69 хв; 445,8 (M+1)].

Приклад 66:

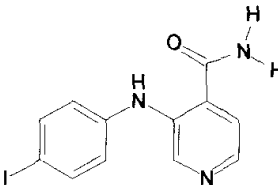
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-гідроксіізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-гідроксіізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,31 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,6 ммоль гідроксиламіну. LC/MS [7,37 хв; 374 (M+1)].

Приклад 67:

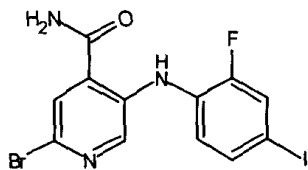
3-(4-йодфеніламіно)ізонікотинамід:



3-(4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,2 ммоль 3-(4-йодфеніл)аміно-ізонікотинової кислоти та 0,4 ммоль ацетату амонію. LC/MS [5,03 хв; 340 (M+1)].

Приклад 68:

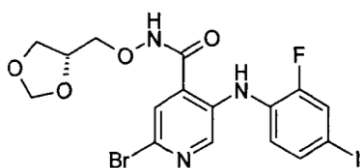
2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід:



Синтез 2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинаміду описано у Загальній методиці 3.

Приклад 69:

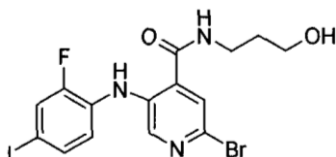
2-бром-N-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



2-бром-N-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували, як описано у Загальній методиці 3. До розчину 2-бром-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (145,0 мг, 0,33 ммоль) у DMF (1,5 мл) додавали 1,1'-карбонілібіс(1H-імідазол) (60 мг, 0,36 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі у атмосфері аргону протягом 6 год. Потім додавали O-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил]гідроксиамін (125 мг, 0,83 ммоль) та перемішували протягом ночі. Одержану реакційну суміш виливали у воду (10 мл). Екстрагували EtOAc (3×15 мл), об'єднані органічні шари промивали розсолон (2×15 мл) та сушили над MgSO₄. Розчинник випарювали, а одержаний залишок очищали на колонці із силікагелем (гексан:EtOAc=3:1), одержуючи 104 мг (55%) 2-бром-N-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинаміду. LC/MS: 10,43 хв, 566, 568.

Приклад 70:

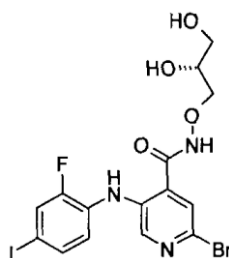
2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідроксипропіл)ізонікотинамід



2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-гідроксипропіл)ізонікотинамід синтезували за Загальною методикою 3, використовуючи як вихідні матеріали 145 мг (0,33 ммоль) 2-бром-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти та 62 мг (0,82 ммоль) 3-аміно-пропан-1-олу. LC/MS: [9,15 хв, 494, 496].

Приклад 71:

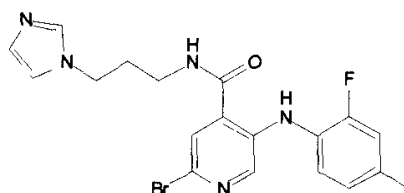
2-бром-N-(2,4-дигідрокси-бутокси)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід:



2-бром-N-(2,4-дигідрокси-бутокси)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували, як описано у Загальній методиці 3. До розчину 2-бром-N-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинаміду (100,0 мг, 0,18 ммоль) у дихлорметані (1 мл) додавали при кімнатній температурі трифтороцтову кислоту (1 мл). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв та контролювали за допомогою TLC (гексан:EtOAc=1:1 з домішкою TEA). Після завершення реакції леткі речовини випарювали, а одержаний залишок розчиняли у дихлорметані і промивали 5% водним розчином NaHCO₃, одержуючи осад. Одержаний залишок відфільтровували, промивали водою та сушили, одержуючи 53 мг (56%) 2-бром-N-(2,4-дигідрокси-бутокси)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинаміду. LC/MS: [8,76 хв, 541 (M+1)].

Приклад 72:

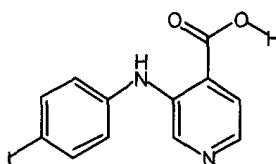
2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-імідазол-1-іл-пропіл)ізонікотинамід:



2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-імідазол-1-іл-пропіл)ізонікотинамід синтезували за загальною методикою 3, використовуючи як вихідні матеріали 145 мг (0,33 ммоль) 2-бром-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти та 103 мг (0,83 ммоль) 3-імідазол-1-іл-пропіламіну. Вихід: 55 мг, 30%, LC/MS: [7,31 хв, 545 (M+1)].

Приклад 73:

3-(4-йодфеніламіно)ізонікотинова кислота

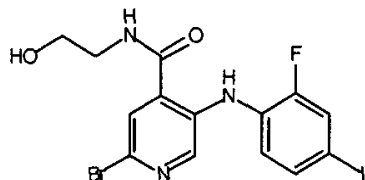


3-(4-йодфеніламіно)ізонікотинову кислоту синтезували відповідно до Загальної методики 1 та як Проміжний продукт 1 шляхом проведення реакції

1,4 ммоль 4-йоданіліну з 2,8 ммоль 2-фторізонікотинової кислоти. LC/MS [6,29 хв; 341(M+1)].

Приклад 74:

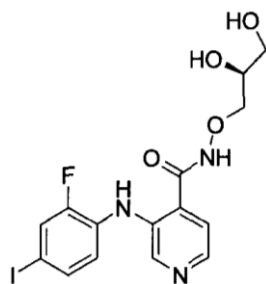
2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксіетил)ізонікотинамід:



2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-гідроксіетил)ізонікотинамід синтезували за Загальною методикою 3, використовуючи як вихідні матеріали 145 мг (0,33 ммоль) 2-бром-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти та 51 мг (0,83 ммоль) 2-аміно-етанолу. LC/MS: [8,98 хв, 480, 482].

Приклад 75:

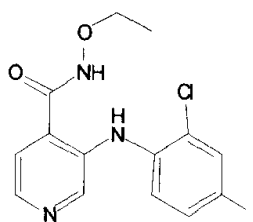
N-[(2S)-2,3-дигідроксипропіл]окси-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотин-амід:



N-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метокси-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід (0,162 г, 0,332 ммоль) суспендували у дихлорметані (4 мл), а потім обробляли трифтороцтовою кислотою (4 мл). Одержаний темно-жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год, концентрували, повторно розчиняли у метанолі (10 мл) та знову концентрували. Потім одержаний залишок розчиняли в етилацетаті (15 мл) та розсолі (20 мл), і встановлювали рН у межах між 6 та 7, додаючи 2-н. водний розчин NaOH. Розділяли шари, одержані органічні фази промивали розсолом (25 мл), концентрували до одержання жовтого масла та витримували у високому вакуумі протягом 3 год, одержуючи діол у вигляді жовтої напівтвердої речовини (0,118 г, 80%). LC/MS [7,11 хв; 448 (M+1)].

Приклад 76:

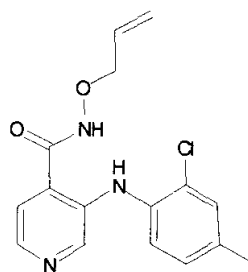
N-етокси-3-(4-йодфеніламіно)ізонікотинамід:



N-етокси-3-(4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,30 ммоль 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 2) та 0,40 ммоль О-етил-гідроксиламіну. LC/MS [9,14 хв; 418 (M+1)].

Приклад 77:

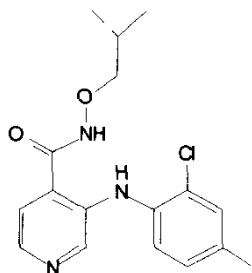
N-алілокси-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід:



N-алілокси-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,20 ммоль 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 2) та 0,36 ммоль О-аліл-гідроксиламіну. LC/MS [9,30 хв; 430 (M+1)].

Приклад 78:

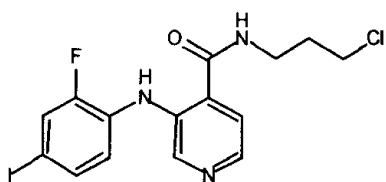
N-ізопропокси-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід:



N-ізопропокси-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,30 ммоль 3-[(2-хлор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 2) та 0,42 ммоль О-ізобутил-гідроксиламіну. LC/MS [10,06 хв; 446 (M+1)].

Приклад 79:

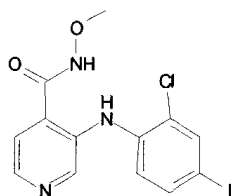
N-(3-хлорпропіл)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



N-(3-хлорпропіл)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 1 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 1,3 ммоль 3-хлорпропіламіну. LC/MS [9,24 хв; 434 (M+1)].

Приклад 80:

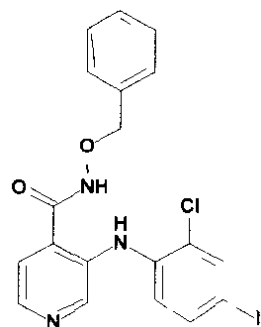
N-метокси-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід:



N-метокси-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,30 ммоль 3-(2-хлор-4-йодфеніл)аміноізонікотинової кислоти (проміжний продукт 2) та 0,42 ммоль O-метилгідроксиламіну. LC/MS [8,75 хв; 404 (M+1)].

Приклад 81:

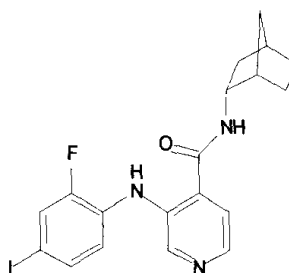
N-бензилокси-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід:



N-бензилокси-3-(2-хлор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,25 ммоль 3-(2-хлор-4-йодфеніл)аміноізонікотинової кислоти (проміжний продукт 2) та 0,36 ммоль O-метилгідроксиламіну. LC/MS [10,01 хв; 480 (M+1)].

Приклад 82:

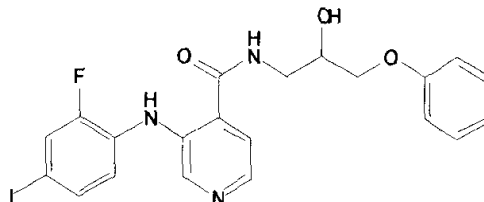
N-біцикло[2,2,1]гепт-2-іл-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



N-біцикло[2,2,1]гепт-2-іл-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,31 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,45 ммоль біцикло[2,2,1]гепт-2-іламіну. LC/MS [10,01 хв; 452 (M+1)].

Приклад 83:

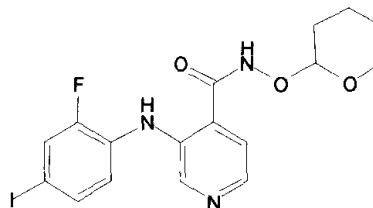
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-гідроксифеноксипропіл)ізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(2-гідроксифеноксипропіл)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,34 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,45 ммоль 2-гідроксифеноксипропіламіну. LC/MS [9,53 хв; 508 (M+1)].

Приклад 84:

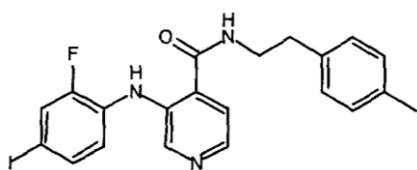
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)ізонікотин-амід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)ізонікотин-амід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,4 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,52 ммоль O-(тетрагідропіран-2-іл)-гідроксиламіну. LC/MS [9,07 хв; 458 (M+1)].

Приклад 85:

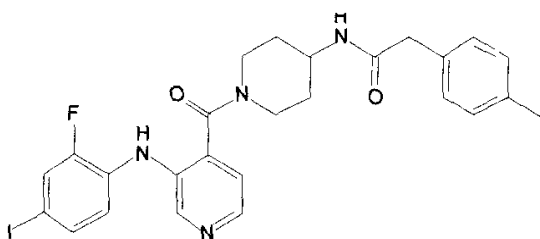
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[2-(4-метилфеніл)-етил]ізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[2-(4-метилфеніл)етил]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,54 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,62 ммоль 2-(4-метилфеніл)етиламіну. LC/MS [10,25 хв; 476 (M+1)].

Приклад 86:

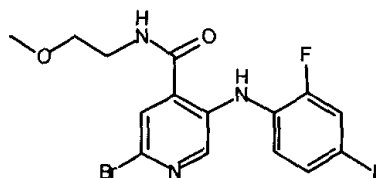
N-(1-{3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиноїл}піперидин-4-іл)-2-(4-метилфеніл)ацетамід:



Суміш n-толілоцтової кислоти (0,027 г, 0,180 ммоль) та CDI (0,036 г, 0,222 ммоль) у безводному DMSO (2 мл) нагрівали при 50°C протягом 2 год, після чого додавали гідрохлорид 4-[(4-амінопіперидин-1-іл)карбоніл]-N-(2-фтор-4-йодфеніл)піридин-3-аміну (описаного вище) (0,052 г, 0,109 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 6 год РХВЕ посвідчила повне завершення реакції. Реакційну суміш виливали у воду (30 мл) та екстрагували етилацетатом (30 мл). Одержані органічні фази промивали розсолем (2×30 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували до одержання жовтого масла. Одержане масло додатково сушили у високому вакуумі протягом 2 год при 40°C, і одержували бажаний продукт у вигляді жовтої напівтвердої речовини (0,068 г, 0,119 ммоль, 66%). LC/MS [8,92 хв; 573 (M+1)].

Приклад 87:

2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-метоксietил)ізонікотинамід:

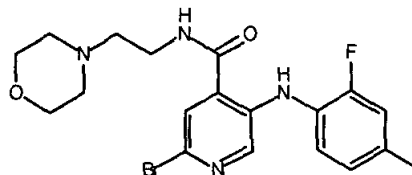


2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-метоксietил)ізонікотинамід синтезували за загальною методикою 3, використовуючи як вихідні матеріали 145 мг (0,33 ммоль) 2-бром-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти та 51 мг

(0,83 ммоль) 2-аміно-етанолу. Вихід: 88 мг, 55%, LC/MS: [9,55 хв, m/z: 495 (M+1)].

Приклад 88:

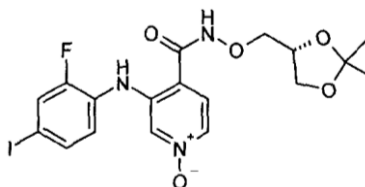
2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-морфолін-4-іл-етил)ізонікотинамід:



2-бром-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2-морфолін-4-ілетил)ізонікотинамід синтезували за загальною методикою 3, використовуючи як вихідні матеріали 145 мг (0,33 ммоль) 2-бром-5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти та 108 мг (0,83 ммоль) 2-морфолін-4-іл етил аміну. Вихід: 95 мг, 52%. LC/MS: [7,08 хв, 550, 552 (M+1)].

Приклад 89:

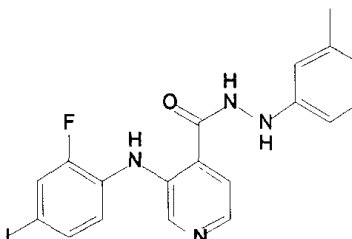
N-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-оксіізонікотинамід:



N-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-оксіізонікотинамід синтезували, як описано у Загальній методиці 2. До розчину 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-оксіізонікотинової кислоти (110мг, 0,29 ммоль) у DMF (1,2 мл) додавали 1,1'-карбонілбіс-(1H-імідазол) (52,45 мг, 0,32 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі у атмосфері аргону протягом 6 год. Потім додавали O-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил]гідроксиламін (109 мг, 0,74 ммоль) та перемішували одержану суміш протягом ночі. Потім виливали суміш у воду (10 мл), екстрагували EtOAc (3×15 мл), промивали об'єднані органічні шари розсолем (2×15 мл) та сушили над MgSO₄. Розчинник випарювали, та очищали одержаний залишок на колонці із силікагелем, одержуючи 75 мг (51%) N-(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметокси)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-оксіізонікотинамід. LC/MS: [8,54 хв, 504 (M+1)].

Приклад 90:

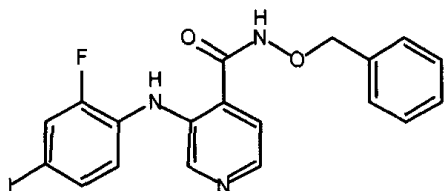
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N'-(3-метилфеніл)ізонікотино-гідразид:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N'-(3-метилфеніл)ізонікотиногідрозид синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,44 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,63 ммоль 3-метилфенілгідрозину. LC/MS [6,05 хв; 463 (M+1)].

Приклад 91:

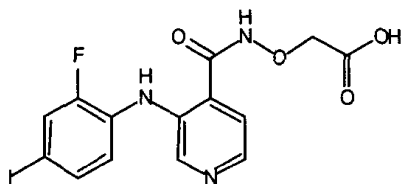
N-(бензилокси)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



N-(бензилокси)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,5 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,72 ммоль O-бензилгідроксиламіну. LC/MS [9,50 хв; 464 (M+1)].

Приклад 92:

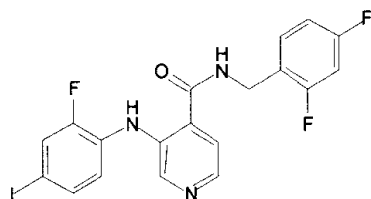
[{3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинілол}аміно)-окси]-оцтова кислота:



[{3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинілол}аміно)окси]оцтову кислоту синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,3 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,51 ммоль аміноксиоцтової кислоти. LC/MS [5,21 хв; 432 (M+1)].

Приклад 93:

N-(2,4-дифторбензил)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:

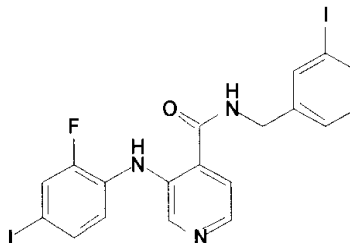


N-(2,4-дифторбензил)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,33 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти

(проміжний продукт 1) та 0,49 ммоль 2,4-дифторбензиламіну. LC/MS [6,28 хв; 484 (M+1)].

Приклад 94:

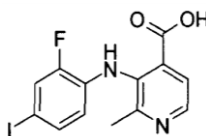
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(3-йодбензил)ізонікотин-амід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(3-йодбензил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,23 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,43 ммоль 3-йодбензиламіну. LC/MS [6,37 хв; 574 (M+1)].

Приклад 95:

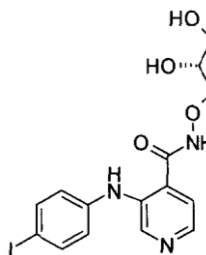
3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-2-метилізонікотинова кислота



3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-2-метилізонікотинову кислоту синтезували відповідно до Загальної методики 1 та як Проміжний продукт 1 шляхом проведення реакції 2 ммоль 2-фтор-4-йоданіліну з 3,4 ммоль 2-фтор-3-метилізонікотинової кислоти. LC/MS [4,63 хв; 373 (M+1)].

Приклад 96:

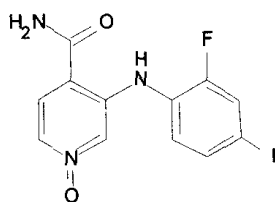
N-([(2R)-2,3-дигідроксипропіл]окси)-3-(4-йодфеніламіно)ізонікотинамід



N-([(2R)-2,3-дигідроксипропіл]окси)-3-(4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували таким самим чином, як N-([(2R)-2,3-дигідроксипропіл]окси)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід (описано вище). LC/MS [7,17 хв; 430 (M+1)].

Приклад 97:

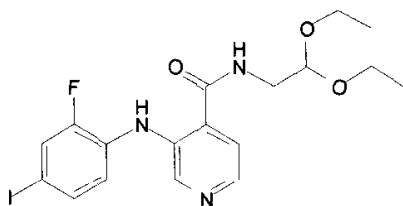
3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-оксіізонікотинамід



Синтез 3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-оксіізонікотинаміду описано у Загальній методиці 2.

Приклад 98:

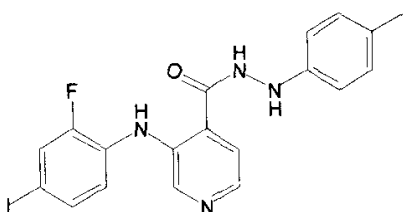
N-(2,2-діетоксіетил)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-ізонікотинамід:



N-(2,2-діетоксіетил)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,33 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,5 ммоль 2,2-діетоксіетиламіну. LC/MS [5,51 хв; 474 (M+1)].

Приклад 99:

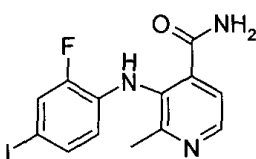
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N'-(4-метилфеніл)ізонікотиногідрозид:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N'-(4-метилфеніл)ізонікотиногідрозид синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,4 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,6 ммоль 4-метилфенілгідрозину. LC/MS [5,07 хв; 463 (M+1)].

Приклад 100:

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-2-метилізонікотинамід

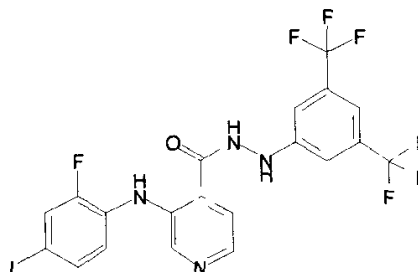


3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-2-метилізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,2 ммоль 3-[(2-фтор-4-

йодфеніл)аміно]-2-метилізонікотинової кислоти та 0,4 ммоль ацетату амонію. LC/MS [1,85 хв; 372 (M+1)].

Приклад 101:

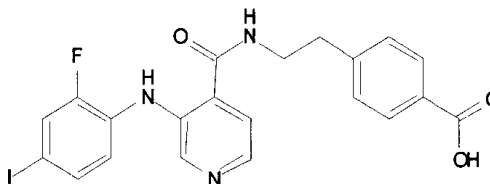
N'-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[(2-фторйодфеніл)аміно]-ізонікотиногідрозид:



N'-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[(2-фторйодфеніл)аміно]-ізонікотиногідрозид синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,37 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,53 ммоль 3,5-дифторметилбензилгідрозину. LC/MS [6,47 хв; 585 (M+1)].

Приклад 102:

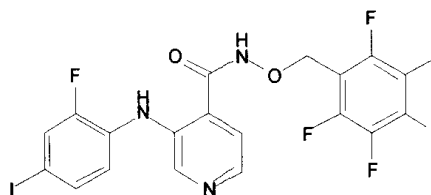
4-[2-[(3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиноіл)-аміно]-етил]бензойна кислота:



4-[2-[(3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотиноіл)-аміно]етил]бензойну кислоту синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,66 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,83 ммоль 4(2-етиламін)бензойної кислоти. LC/MS [6,10 хв; 506 (M+1)].

Приклад 103:

3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[(пентафторбензил)окси]-ізонікотинамід:

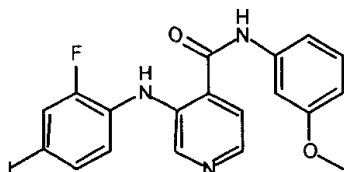


3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[(пентафторбензил)окси]-ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,32 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової

кислоти (проміжний продукт 1) та 0,43 ммоль О-пентафторфенілметил-гідроксиламіну. LC/MS [6,50 хв; 554 (M+1)].

Приклад 104:

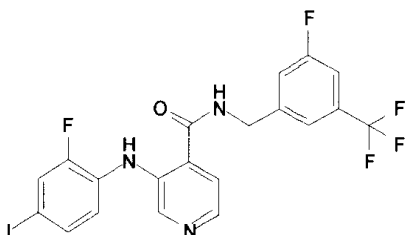
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(3-метоксифеніл)ізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(3-метоксифеніл)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,31 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,46 ммоль 3-метоксіаніліну. LC/MS [6,40 хв; 464 (M+1)].

Приклад 105:

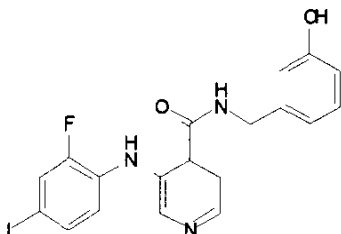
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[3-фтор-5-(трифтор-метил)-бензил]ізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,25 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,37 ммоль 3-фтор-5-трифторметил-бензиламіну. LC/MS [6,51 хв; 534 (M+1)].

Приклад 106:

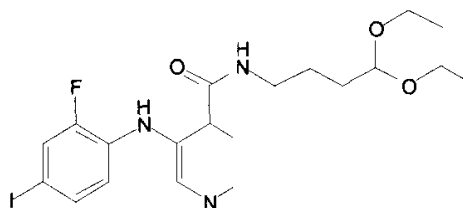
3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(3-гідроксибензил)ізонікотинамід:



3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-N-(3-гідроксибензил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,22 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,35 ммоль 3-гідроксибензиламіну. LC/MS [6,01 хв; 464 (M+1)].

Приклад 107:

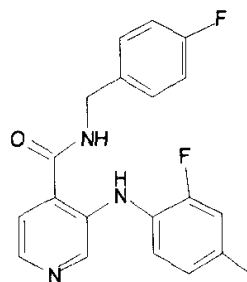
N-(4,4-діетоксибутил)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід:



N-(2,2-діетоксибутил)-3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,30 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,45 ммоль 2,2-дибутилоксіетиламіну. LC/MS [6,33 хв; 502 (M+1)].

Приклад 108:

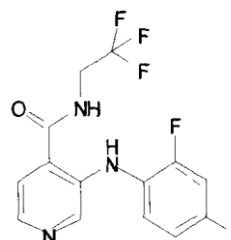
N-(4-фторбензил)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід:



N-(4-фторбензил)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,25 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,33 ммоль 4-фторбензиламіну. LC/MS [6,99 хв; 466 (M+1)].

Приклад 109:

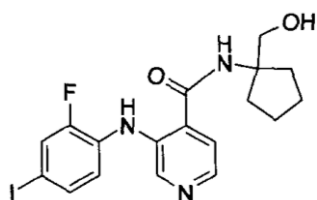
3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2,2,2-трифторетил)ізонікотинамід:



3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(2,2,2-трифторетил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,30 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,45 ммоль 2,2,2-трифторетиламіну. LC/MS [6,73 хв; 440 (M+1)].

Приклад 110:

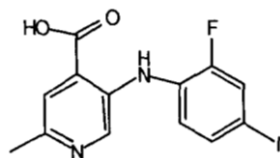
3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилцикло-пентил)ізонікотинамід:



3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(1-гідроксиметилциклопентил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,25 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,42 ммоль 1-аміноциклопентил-метанолу. LC/MS [6,04 хв; 456 (M+1)].

Приклад 111:

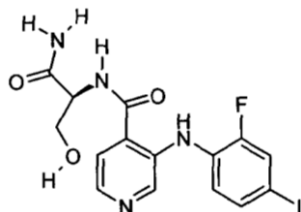
5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-2-метилізонікотинова кислота:



Синтез 5-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]-2-метилізонікотинової кислоти описано у Загальній методиці 4.

Приклад 112:

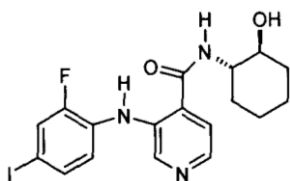
N-(1-(S)-карбамоїл-2-гідроксіетил)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід:



N-(1-(S)-карбамоїл-2-гідроксіетил)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,30 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,45 ммоль L-серинамідну. LC/MS [5,09 хв; 445 (M+1)].

Приклад 113:

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(транс-2-гідроксициклогексил)ізонікотинамід:

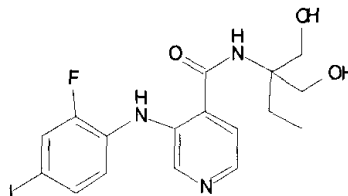


3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(транс-2-гідроксициклогексил)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної ви-

ще, використовуючи як вихідні матеріали 0,27 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,40 ммоль транс-2-аміноциклогексанолу. LC/MS [6,40 (10 хв); 640 (M+1)].

Приклад 114:

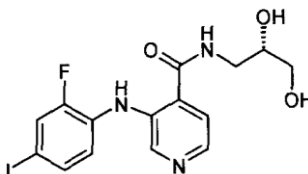
N-(1,1-біс-гідроксиметилпропіл)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід:



N-(1,1-біс-гідроксиметилпропіл)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,33 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,47 ммоль 2-аміно-2-етилпропан-1,3-діолу. LC/MS [5,93 хв; 460 (M+1)].

Приклад 115:

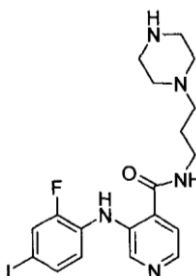
N-(2,3-дигідроксипропіл)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід:



N-(2,3-дигідроксипропіл)-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,56 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,84 ммоль 2-аміно-2-етилпропан-1,3-діолу. LC/MS [5,41 хв; 432 (M+1)].

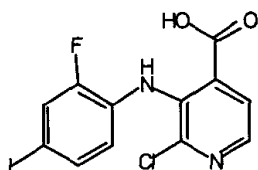
Приклад 116:

3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-піперазин-1-іл-пропіл)ізонікотинамід:



3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-N-(3-піперазин-1-іл-пропіл)ізонікотинамід синтезували відповідно до Загальної методики 1, описаної вище, використовуючи як вихідні матеріали 0,32 ммоль 3-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (проміжний продукт 1) та 0,47 ммоль 2-піперазин-1-ілетиламіну. LC/MS [5,02 хв; 484 (M+1)].

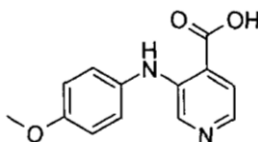
Приклад 117:
2-хлор-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинова кислота



2-хлор-3-(2-фтор-4-йодфеніламіно)ізонікотинову кислоту синтезували, як описано у Загальній методиці 1 та відповідно до методики синтезу проміжного продукту 1 шляхом проведення реакції 4 ммоль 2-метил-4-йоданіліну з 6 ммоль 2-фтор-3-хлорізонікотинової кислоти. LC/MS [10,25 хв; 390,9 (M-1)-ESI-].

Приклад 118:

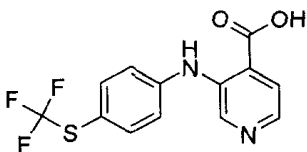
3-(4-метоксифеніламіно)ізонікотинова кислота



3-фторізонікотинову кислоту (50 мг, 0,354 ммоль) та n-анізидин (44 мг, 0,354 ммоль) додавали до 2 мл безводного THF, і одержану суміш охолоджували до -78°C. Додавали LiHMDS (1M у THF, 1,24 мл), і залишали одержану суміш для нагрівання до кімнатної температури протягом ночі. Додавали хлористоводневу кислоту (1M у метанолі, 5 мл), і леткі речовини видаляли у вакуумі. Одержаний неочищений матеріал очищали препаративною хроматографією з оберненою фазою, і одержували 11 мг (45 ммоль; 13% вихід) чистого бажаного продукту. LC-MS (методика V): $t_r=1,82$ хв; m/z $[M+H]^+$ 245.

Приклад 119:

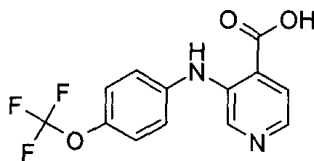
3-(4-трифторметилсульфаніл-феніламіно)ізонікотинова кислота



3-фторізонікотинову кислоту (50 мг, 0,354 ммоль) та 4-(трифторметилтіо)анілін (68,5 мг, 0,354 ммоль) додавали до 2 мл безводного THF, та охолоджували одержану суміш до -78°C. Додавали LiHMDS (1M у THF, 1,24 мл), і одержану суміш залишали для нагрівання до кімнатної температури протягом ночі. Додавали хлористоводневу кислоту (1M у метанолі, 5 мл), та видаляли леткі речовини у вакуумі. Одержаний неочищений матеріал очищали препаративною PXBE, і одержували 11,4 мг (45 ммоль; 10% вихід) чистого бажаного продукту. LC-MS (методика V): $t_r=3,09$ хв; m/z $[M+H]^+$ 315.

Приклад 120:

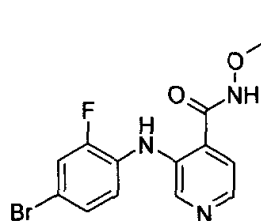
3-(4-трифторметоксифеніламіно)ізонікотинова кислота



3-фторізонікотинову кислоту (50 мг, 0,354 ммоль) та 4-(трифторметоксі)анілін (62,8 мг, 0,354 ммоль) додавали до 2 мл безводного THF, і охолоджували одержану суміш до -78°C. Додавали LiHMDS (1M у THF, 1,24 мл), і залишали одержану суміш для нагрівання до кімнатної температури протягом ночі. Додавали хлористоводневу кислоту (1M у метанолі, 5 мл), та видаляли леткі речовини у вакуумі. Одержаний неочищений матеріал очищали препаративною PXBE, і одержували 9,5 мг (32 ммоль; 9% вихід) чистого бажаного продукту. LC-MS (методика V): $t_r=2,69$ хв; m/z $[M+H]^+$ 299.

Приклад 121:

3-[(4-бром-2-фторфеніл)аміно]-N-етоксіізонікотинамід



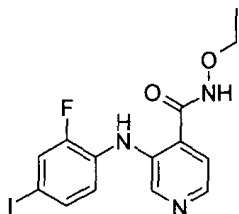
Стадія 1: Синтез 3-[(4-бром-2-фтор)аміно]ізонікотинової кислоти 3-фторізонікотинову кислоту (1 г, 7,09 ммоль) та 4-бром-2-фторанілін (1,35 г, 7,09 ммоль) додавали до 10 мл безводного THF, та охолоджували одержану суміш до -78°C. Додавали LiHMDS (1M у THF, 24,8 мл), та залишали одержану суміш для нагрівання до кімнатної температури протягом ночі. Додавали твердий гідроклорид амонію (2 г), через 1 год одержану суміш фільтрували, і леткі речовини видаляли у вакуумі. Одержаний неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи модифікований C2 діоксид кремнію та градієнт 0-12% метанолу у DCM як елюент, і одержували 1,21 г (3,89 ммоль; 55% вихід) чистого бажаної карбонової кислоти.

Стадія 2: 3-[(4-бром-2-фтор)аміно]ізонікотинову кислоту зі стадії 1 (300 мг, 0,964 ммоль) розчиняли у 6 мл безводного DMF, після чого додавали DIPEA (1,16 ммоль, 208 мл), PyBOP (1,16 ммоль, 602 мг) та гідроксид О-етилгідроксиламіну (1,93 ммоль, 188 мг). Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі, та видаляли леткі речовини у вакуумі. Одержаний неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи силікагель та градієнт 0-5% метанолу у DCM як елюент, і одержували 822 мг суміші бажаного продукту та похідного PyBOP побічного продукту - фосфораміду. Зразок відповідної сполуки

вагою 215 мг додатково очищали препаративною PXBE з оберненою фазою, і одержували 23,3 мг (65,5 ммоль) чистої вказаної в заголовку сполуки. LC-MS (методика III): $t_r=6,46$ хв; m/z $[M+H]^+$ 354/356.

Приклад 122:

3-[(4-йод-2-фторфеніл)аміно]-N-етоксіізонікотинамід

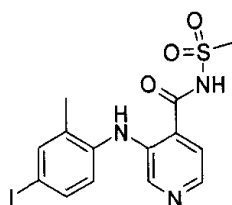


Стадія 1: Синтез 3-[(4-йод-2-фтор)аміно]ізонікотинової кислоти (1 г, 7,09 ммоль) та 4-йод-2-фторанілін (1,68 г, 7,09 ммоль) додавали до 10 мл безводного THF, та охолоджували одержану суміш до -78°C . Додавали LiHMDS (1M у THF, 24,8 мл), та залишали одержану суміш для нагрівання до кімнатної температури протягом ночі. Додавали твердий гідрохлорид амонію (2 г), через 1 год одержану суміш фільтрували, та видаляли леткі речовини у вакуумі. Одержаний неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи модифікований C2 діоксид кремнію та градієнт 0-12% метанолу у DCM як елюент, і одержували 932 мг (2,32 ммоль; 33% вихід) чистої бажаної карбонової кислоти.

Стадія 2: 3-[(4-йод-2-фтор)аміно]ізонікотинову кислоту зі стадії 1 (200 мг, 0,559 ммоль) розчиняли у 4 мл безводного DMF, після чого додавали DIPEA (0,671 ммоль, 121 мл), PyBOP (0,371 ммоль, 350 мг) та гідрохлорид O-етилгідроксиламіну (1,12 ммоль, 110 мг). Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі, та видаляли леткі фракції у вакуумі. Одержаний неочищений матеріал очищали препаративною PXBE з оберненою фазою, і одержували 113 мг (282 ммоль; 50% вихід) чистої вказаної в заголовку сполуки. LC-MS (методика III): $t_r=7,03$ хв; m/z $[M+H]^+$ 402.

Приклад 123:

N-[3-(4-йод-2-метилфеніл)піридин-4-карбоніл]метансульфонамід

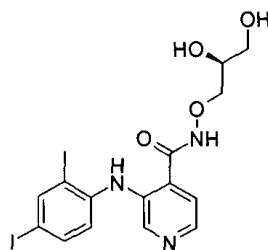


3-[(4-йод-2-метилфеніл)аміно]ізонікотинову кислоту (Приклад 3) (50 мг, 0,141 ммоль) розчиняли у 4 мл безводного THF, після чого додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (CDI) (0,311 ммоль, 50 мг), метансульфонамід (0,169 ммоль, 16,1 мг) та DBU

(0,169 ммоль, 26 мг). Одержану суміш перемішували протягом 16 год при 40°C , та видаляли леткі речовини у вакуумі. Одержаний неочищений матеріал очищали препаративною PXBE, і одержували 20,3 мг (47 ммоль; 33% вихід) чистої бажаної продукту. LC-MS (методика III): $t_r=2,74$ хв; m/z $[M+H]^+$ 432.

Приклад 124:

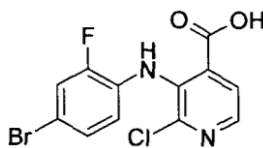
N-((S)-2,3-дигідроксипропокси)-3-(4-йод-2-метилфеніл)аміноізонікотинамід



Вказану в заголовку сполуку синтезували за методикою, описаною в Прикладі 119, використовуючи як вихідний матеріал для одержання потрібного фрагмента молекули O-((S)-2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметил)-гідроксиламін. LC-MS (методика III): $t_r=3,22$ хв; m/z $[M+H]^+$ 444.

Приклад 125:

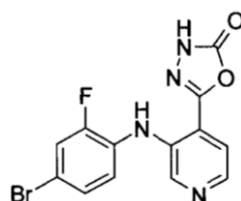
3-(4-бром-2-фторфеніл)аміно-2-хлорізонікотинова кислота



2-хлор-3-фторізонікотинову кислоту (200 мг, 1,14 ммоль) та 4-бром-2-фторанілін (217 мг, 1,14 ммоль) додавали до 5 мл безводного THF, та охолоджували одержану суміш до -78°C . Додавали LiHMDS (1M у THF, 4,0 мл), та залишали одержану суміш для нагрівання до кімнатної температури протягом ночі. Додавали твердий гідрохлорид амонію (1г), через 1 год одержану суміш фільтрували, та видаляли леткі речовини у вакуумі. Одержаний неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи градієнт 0-12% метанолу (з домішкою 0,5% мурашиної кислоти) у DCM як елюент, і одержували 213 мг (0,617 ммоль; 54% вихід) чистої бажаної карбонової кислоти. LC-MS (методика III): $t_r=4,42$ хв; m/z $[M+H]^+$ 386/388.

Приклад 126:

5-[3-(4-бром-2-фторфеніл)аміно]піридин-4-іл]-3H-[1,3,4]-оксадіазол-2-он



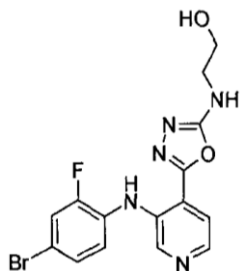
Стадія 1: Синтез гідразиду 3-(4-бром-2-фторфеніламіно)ізонікотинової кислоти

3-(4-бром-2-фторфеніламіно)ізонікотинову кислоту (синтез: дивись Приклад 121, стадія 1) (1,5 г, 4,82 ммоль) розчиняли у безводному DMF (30 мл), додавали N-трет-бутоксикарбонілгідрозид (1,27 г, 9,64 ммоль), ВуБОР (3,26 г, 6,27 ммоль) та DIPEA (2,52 мл, 14,5 ммоль), та одержану суміш перемішували при 60°C протягом 14 год. Леткі речовини випарювали, одержаний залишок розчиняли в етилацетаті та промивали послідовно насиченим NaHCO_3 , водою й розсолем та сушили над сульфатом натрію. Леткі речовини випарювали, а одержаний неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи градієнт 0-10% метанолу у DCM як елюент. Вос-захиснений гідрозид обробляли 4-н. розчином HCl у діоксані (40 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 14 год, видаляли леткі фракції під зниженим тиском, і одержували 1,51 г (4,66 ммоль) неочищеного гідрозиду.

Стадія 2: Матеріал, одержаний на стадії 1, розчиняли у DMF, додавали DIPEA (1,14 мл, 6,52 ммоль) та 1,1'-карбонілдіімідазол (CDI, 945 мг, 5,83 ммоль), та перемішували одержану суміш при кімнатній температурі протягом 14 год. Леткі речовини випарювали, одержаний неочищений матеріал очищали флеш-хроматографією, використовуючи градієнт 30-80% етилацетату у циклогексані, і одержували 888 мг (2,53 ммоль, вихід по двох стадіях 52%) вказаної в заголовку сполуки. LC-MS (методика V): $t_r=3,27$ хв; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351/353.

Приклад 127:

2-{5-[3-(4-бром-2-фторфеніламіно)піридин-4-іл]-[1,3,4]-оксадіазол-2-іламіно}етанол



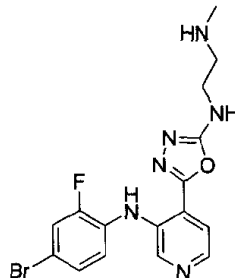
Стадія 1: 5-[3-(4-бром-2-фторфеніламіно)піридин-4-іл]-3Н-[1,3,4]-оксадіазол-2-он (Приклад 19, 100 мг, 0,277 ммоль) розчиняли в етанолі (4 мл), додавали етаноламін (85 мг, 1,38 ммоль), та перемішували одержану суміш протягом 20 хв при 160°C у мікрохвильовій печі. Леткі фракції видаляли, і одержували неочищений продукт, який використовували на наступній стадії.

Стадія 2: Додавали безводний дихлорметан (10 мл) до продукту зі стадії 1, потім додавали трифенілфосфін (113 мг, 0,429 ммоль), триетиламін (58 мкл, 0,416 ммоль) та тетрахлорид вуглецю (107 мкл, 1,11 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 100°C протягом 10 хв у мікрохвильовій печі, леткі речовини видаляли, одержаний неочищений матеріал очищали препаративною РХВЕ, і одержували 43 мг (вихід 40%) вказаної в заголовку

сполуки. LC-MS (методика III): $t_r=4,92$ хв; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394/396.

Приклад 128:

N-{5-[3-(4-бром-2-фторфеніламіно)піридин-4-іл]-[1,3,4]-оксадіазол-2-іл]-N'-метилетан-1,2-діамін

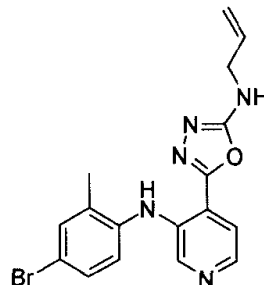


Стадія 1: 5-[3-(4-бром-2-фторфеніламіно)піридин-4-іл]-3Н-[1,3,4]-оксадіазол-2-он (Приклад 19, 100 мг, 0,277 ммоль) розчиняли у етанолі (3 мл), додавали трет-бутиловий складний ефір N-(2-аміноетил)-N-метилкарбаїнової кислоти (96 мг, 0,554 ммоль), та перемішували одержану суміш протягом 20 хв при 150°C у мікрохвильовій печі. Леткі речовини видаляли, і одержували неочищений продукт, який використовували на наступній стадії.

Стадія 2: Додавали безводний дихлорметан (5 мл) до продукту зі стадії 1, а потім додавали трифенілфосфін (113 мг, 0,429 ммоль), триетиламін (58 мкл, 0,416 ммоль) та тетрахлорид вуглецю (107 мкл, 1,11 ммоль). Одержану суміш нагрівали при 100°C протягом 20 хв у мікрохвильовій печі, леткі речовини видаляли, очищали одержаний неочищений матеріал препаративною РХВЕ, і одержували 87 мг (вихід 62%) Вос-захисненої вказаної в заголовку сполуки. Цей матеріал обробляли 4-н. розчином HCl у діоксані (4 мл) протягом 1 год при температурі навколишнього середовища, видаляли леткі речовини, і одержували чисту вказану в заголовку сполуку. LC-MS (методика V): $t_r=1,94$ хв; m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407/409.

Приклад 129:

[4-(5-аліламіно-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл]-(4-бром-2-метилфеніл)амін



Стадія 1: гідрозид 3-(4-бром-2-метилфеніламіно)ізонікотинової кислоти виготовляли з 3-[(4-бром-2-метилфеніл)аміно]ізонікотинової кислоти (Приклад 2) за методикою, описаною у Прикладі 126, стадія 1.

Стадія 2: гідразид 3-(4-бром-2-метилфеніламіно)ізонікотинової кислоти (0,426 ммоль) розчиняли у 5 мл THF та обробляли алілізоціанатом (110 мг, 0,852 ммоль), а потім DIPEA (110 мг, 0,852 ммоль), і одержану суміш перемішували протягом 2 год при температурі навколишнього середовища. Леткі речовини видаляли, і одержували неочищений продукт, який використували на наступній стадії.

Стадія 3: Продукт зі стадії 2 циклізували за методикою, описаною у Прикладі 127, стадія 2. LC-MS (методика III): t_r =6,99 хв; m/z $[M+H]^+$ 386/388.

Випробування 1: проба із ферментом MEK1 (LANCET-HTRF)

Активність сполук за цим винаходом можна визначити за описаною нижче методикою. Інгібування активності людської кінази MEK1 контролювали за допомогою однорідної проби із флуоресцентним детектуванням. У цьому випробуванні використовується перенесення резонансної енергії флуоресценції із часовим розрізненням для дослідження фосфорилування ERK1 під впливом MEK1. Дослідження виконували у 96-лункових мікротитрувальних планшетах малого об'єму. Сполуки інкубували у загальному об'ємі 15 мкл середовища, що складалося з 100 нМ MEK1, 15 мкМ ATP, 300 нМ ERK2, із застосуванням буфера, що містив 20 мМ TRIS/HCl, 10 мМ $MgCl_2$, 100 мкМ $NaVO_4$, 1 мМ DTT та 0,005% Tween 20 (pH 7,4). Через 2 год додавали 5 нМ європей-анти-PY20 (продукт фірми Perkin Elmer) та 50 нМ Анти-GST-алофікоціанін (продукт фірми CisBio) у буфері, що містив 50 мМ EDTA та 0,05% BSA, і реакційну суміш інкубували протягом 1 год у темряві. Вимірювали флуоресценцію із часовим розрізненням, використовуючи прилад LJI-Analyst (виріб фірми Molecular Devices) при довжині хвилі збудження 340 нм та довжині хвилі випромінювання 665 нм. Кінцева концентрація DMSO становила 2%. Для оцінювання інгібувальної здатності сполук визначали значення IC_{50} .

У цьому випробуванні сполуки за цим винаходом виявляли IC_{50} у певних межах. Нижче подано приклади активності деяких сполук, причому "+" означає $1\text{ мМ} \leq IC_{50} \leq 10\text{ мМ}$ та "++" $IC_{50} \leq 1\text{ мМ}$. Усі результати представлено в Таблиці 1.

Випробування 2: Проби на проліферацію пухлинних клітин (ATP Lite)

Клітини товстої кишки мишей C26, людських меланом A375 та Me15 або людської підшлункової залози MiaPaCa-2 висіювали на 96-лункові білі планшети Corning (1500 клітин на лунку для C26 та 2000 клітин на лунку для A375 та MiaPaCa-2) та культивували протягом ночі при 37°C в атмосфері 5% CO_2 . Інгібітори послідовно розводили у 100% DMSO та додавали до клітин із розрахунком на досягнення кінцевої концентрації DMSO 0,25%. Клітини інкубували протягом 4 діб у присутності досліджуваних сполук у ростовому середовищі (DMEM з 10% сироватки плоду корови, 2 мМ глутаміну для C26 та MiaPaCa-2, та RPMI з 10% сироватки плоду корови, 2 мМ глутаміну для A375). Проліферація клітин кількісно визначали, використовуючи набір ATP lite для визначення проліферації клітин (продукт фірми Packard). Характеристики інгібування проліферації клітин представлені

в Таблиці 1. У колонках 4-6 показано концентрації сполук, необхідні для індукування 50% некрозу клітин (IC_{50} у мкМ) людського ендометрія. Позначення "+" означає $3\text{ мМ} < IC_{50} \leq 10\text{ мМ}$, "++" - $IC_{50} \leq 3\text{ мМ}$, та "n.d." означає «не визначено». Деякі сполуки випробовували також на клітинах людської меланоми Me15. Сполука за Прикладом 124 показала IC_{50} "+", сполука за Прикладом 4 - IC_{50} "+" та сполука за Прикладом 5 - IC_{50} "+".

Випробування 3: Проба на стабільність у мікросомах

Сполуки випробовували на стабільність у препаратах мікрсом печінки людини, пацюка та миші (відповідно HLM, RLM та MLM). Сполуки у кінцевій концентрації 3 мкМ інкубували при 37°C з 0,5 мг/мл мікрсом печінки людини, пацюка або миші у буфері, що містив 50 мМ фосфату, pH 7,4 та 2 мМ NADPH. Нагромаджені мікрсоми людини або нагромаджені мікрсоми печінки самців пацюків (лінії Sprague Dawley) одержували від фірми NatuTec (Франкфурт, Німеччина). Інкубації без NADPH застосовувалися як негативні контрольні проби. Реакції припиняли через 0 хв, 15 хв, 30 хв, 45 хв або 60 хв шляхом додавання ацетонітрилу, і мікрсоми відділяли центрифугуванням (10 хв при 6200g). Надосадкові рідини аналізували PXBE для визначення концентрації вихідної сполуки. З одержаних даних визначали період піврозпаду сполук у відповідних препаратах мікрсом. Одержані результати представлені у таблиці 2. У цій таблиці "+" означає $t_{1/2}$ від 1 до 30 хв, "++" означає $t_{1/2}$ від 31 хв до 120 хв та "+++" означає $t_{1/2} > 120\text{ хв}$.

Випробування 4: Проби на проникність через клітини Caco-2

Клітини Caco-2 одержували з культури ATCC при кількості пасажів 27. Клітини (кількість пасажів 40-60) висіювали на планшети типу Millipore Multiscreen Caco-2 або вкладиші Falcon HTS у кількості 1×10^5 клітин/см². Клітини вирощували протягом 20 діб у середовищі DMEM, і середовище змінювали через кожні 2-3 доби. На 20-й день виконували випробування проникності.

Проникність досліджували шляхом нанесення сполук на верхівкову поверхню (A) моношарів клітин та вимірювання проникання сполук у базолатеральну порожнину (B). Експеримент виконували також у зворотному напрямі (B-A) для дослідження активного перенесення. Як середовище при дослідженнях проникності застосовували збалансований буферний сольовий розчин за Хенком (HBSS), pH 7,4, з 25 мМ HEPES та 10 мМ глюкози при 37°C. Інкубування виконували в атмосфері 5% CO_2 при відносній вологості 95%.

Моношари виготовляли шляхом ополіскування як базолатеральної, так і верхівкової поверхонь двічі HBSS при 37°C. Потім клітини інкубували у HBSS як у верхівковій, так і в базолатеральній порожнині протягом 40 хв для стабілізації фізіологічних параметрів.

Потім видаляли HBSS із верхівкової порожнини та замінювали його дозованими розчинами досліджуваних сполук. Ці розчини одержували шляхом розведення концентрованого 10 мМ розчину у DMSO HBSS для одержання кінцевої концентрації досліджуваної сполуки 10 мкМ (кінцеву концентра-

цію DMSO встановлювали на рівні 1%). Дозований розчин містив також флуоресцентний маркер цілісності - барвник «люцифер жовтий». З дозованих розчинів виготовляли аналітичні стандарти. Проникність досліджуваних сполук визначали за результатами двох паралельних проб. На кожний планшет наносили також сполуки з відомою проникністю як контрольні проби.

Вкладиші з верхівкових порожнин потім вміщували у «парні» планшети, які містили свіжий HBSS. При досліді для визначення проникності з базолатеральних до верхівкових порожнин (B-A) експеримент ініціювали шляхом заміни буферного розчину у вкладишах із подальшим вміщенням їх у парні планшети, які містили дозовані розчини. Через 120 хв парні планшети видаляли, і верхівкові та базолатеральні проби розводили для аналізу методом LC-MS/MS (з донорної порожнини відбирали також проби для визначення вихідної концентрації після неспецифічного зв'язування).

Аналіз

Цілісність моношарів на протязі експериментів перевіряли шляхом контролю проникнення барвника «люцифер жовтий», використовуючи флуориметричний аналіз. При відсутності пошкоджень моношарів проникність барвника була низькою. Досліджувані та контрольні сполуки кількісно визначали шляхом касетного аналізу методом LC-MS/MS, використовуючи градування по 5 точках при відповідному розведенні проб. В разі, якщо сигнали від барвника «люцифер жовтий» перевищували поріг якісного виявлення більше ніж для

однієї лунки для кожної досліджуваної сполуки, цю сполуку досліджували повторно.

Коефіцієнт проникності для кожної сполуки (P_{app}) обчислювали із застосуванням такого рівняння:

$$P_{app} = [dQ/dt]/[C_0 \times A],$$

де dQ/dt - швидкість проникнення лікарської речовини через клітини, C_0 - концентрація у донорній порожнині у початковий момент часу та A - площа поверхні моношару клітин. Значення C_0 одержували з результату аналізу розчину з донорної порожнини наприкінці періоду інкубації.

Досліджувані сполуки класифікували як сполуки з низьким, середнім або високим потенціалом поглинання на основі зіставлення з контрольними сполуками, які мають відомі характеристики поглинання в організмі людини.

Крім того, досліджували проникність в обох напрямках та визначали показник асиметрії із середніх даних для напрямів A-B та B-A. Цей показник визначали як

$$P_{app (B-A)}/P_{app (A-B)}.$$

Одержані результати показано в Таблиці 2, де "+" означає значення сасо A-B та сасо B-A від 1 до 10, а "++" означає значення сасо A-B та сасо BA від 11 до 100.

Таблиця 1

Результати проб з ферментом MEK та проб на проліферацію пухлинних клітин

Приклад №	Інгібування MEK	IC ₅₀ [мкМ] для C26	IC ₅₀ [мкМ] для A375	IC ₅₀ [мкМ] для MiaPaCa
1	++			
2	++			
3	++			
4	++		++	n.d.
5	++	+	++	n.d.
6	+			
7	++	++	++	++
8	++	++	++	++
9	++	+	++	n.d.
10	++	+	++	++
11	++	++	++	++
12	++	++	++	++
13	++	++	++	++
14	++	++	++	++
15	++	++	++	++
16	++	++	++	++
17	++	++	++	++
18	++	++	++	++
19	++	+	++	++
20	++	++	++	++
21	++	+	++	+
22	++	++	++	++
23	++	++	++	++
24	++	++	++	++
25	++	++	++	++

Продовження Таблиці 1

Приклад №	Інгібування МЕК	IC ₅₀ [мкМ] для C26	IC ₅₀ [мкМ] для A375	IC ₅₀ [мкМ] для MiaPaCa
26	++	+	++	+
27	++	+	+	+
28	++	+	++	+
29	++	+	++	+
30	++	++	++	++
31	++	++	++	++
32	++	++	++	++
33	++	++	++	++
34	++	+	++	+
35	++	++	++	++
36	++	++	++	++
37	++	n.d.	n.d.	n.d.
38	+	n.d.	n.d.	n.d.
39	++	++	++	++
40	++	+	++	+
41	++	++	++	++
42	++	+	++	+
43	++	+	++	+
44	++	+	++	+
45	++	+	++	+
46	++	+	++	+
47	++	++	++	++
48	++	++	++	++
49	++	++	++	++
50	++	+	++	+
51	++	+	++	++
52	+	n.d.	n.d.	n.d.
53	++	++	++	++
54	+		+	
55	++	+	++	+
56	+	+	++	+
57	+	n.d.	n.d.	n.d.
58	++	++	++	++
59	+	n.d.	n.d.	n.d.
60	++	++	++	++
61	++		+	
62	++	+	++	
63	++		++	
64	++	+	++	+
65	++	+	++	+
66	++		++	
67	++	++	++	++
68	++	++	++	++
69	++	+	++	
70	++	++	++	++
71	++	+	++	+
72	++	+	++	+
73	++			
74	++	+	++	+
75	++	++	++	++
76	++	+	++	+
77	++	+	++	+
78	++	+	++	
79	++	++	++	++
80	++		++	+
81	++	+	++	+
82	++	+	++	+
83	++	++	++	++

Продовження Таблиці 1

Приклад №	Інгібування МЕК	IC ₅₀ [мкМ] для C26	IC ₅₀ [мкМ] для A375	IC ₅₀ [мкМ] для MiaPaCa
84	++	+	++	
85	++	+	++	+
86	++	+	++	+
87	++		++	+
88	++	+	+	+
89	+	n.d.	n.d.	n.d.
90	++	++	++	++
91	++	+	++	+
92	++	+	++	+
93	++	+	++	+
94	++		+	
95	++			
96	++	++	++	++
97	++	++	++	++
98	++	+	++	+
99	++	+	++	+
100	++	+	++	+
101	++	+	++	+
102	++	+	++	+
103	++	n.d.	n.d.	n.d.
104	++	n.d.	n.d.	n.d.
105	++	n.d.	n.d.	n.d.
106	++	n.d.	n.d.	n.d.
107	++	n.d.	n.d.	n.d.
108	++	n.d.	n.d.	n.d.
109	++	n.d.	n.d.	n.d.
110	++	n.d.	n.d.	n.d.
111	++	n.d.	n.d.	n.d.
112	++	n.d.	n.d.	n.d.
113	++	n.d.	n.d.	n.d.
114	++	n.d.	n.d.	n.d.
115	++	n.d.	n.d.	n.d.
116	++	n.d.	n.d.	n.d.
117	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
118	+	n.d.	n.d.	n.d.
119	+	n.d.	n.d.	n.d.
120		n.d.	n.d.	n.d.
121	++	n.d.	n.d.	n.d.
122		n.d.	n.d.	n.d.
123	++	n.d.	n.d.	n.d.
124	++	+	n.d.	n.d.
125	++	n.d.	n.d.	n.d.
126	+	n.d.	n.d.	n.d.
127		n.d.	n.d.	n.d.
128	++	n.d.	n.d.	n.d.
129	++	n.d.	n.d.	n.d.

Таблиця 2

Результати проб на проникність сасо-2 та на стабільність у мікросомах

Приклад №	HLM, t _{1/2} [хв]	RLM, t _{1/2} [хв]	MLM, t _{1/2} [хв.]	Caco A-B	Caco B-A
4	++	++	n.d.	n.d.	n.d.
9	+++	+++	+++	+	++
123	++	+	n.d.	n.d.	n.d.
127	+++	+++	+	++	++
128	+++	++	n.d.	++	++
129	+++	++	+++	++	++

