



УКРАЇНА

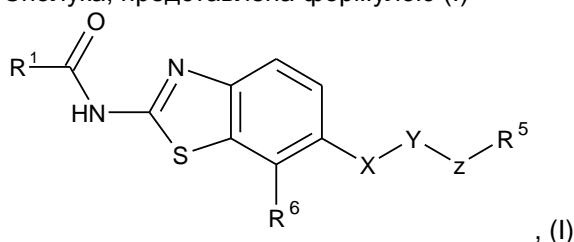
(19) **UA** (11) **106059** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)**C07D 277/82** (2006.01)**C07D 417/12** (2006.01)**A61K 31/428** (2006.01)**A61K 31/496** (2006.01)**A61P 35/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2011 08298</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Оканіва Масанорі (JP), Такагі Теруфумі (JP), Хіросе Масаакі (JP)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>01.12.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka- shi, Osaka, 5410045, Japan (JP)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.07.2014</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>2008-307581, 2009-125256</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 0042012 (A1), 20.07.2000 WO 2005019192 (A1), 03.03.2005 WO 0244156 (A2), 06.06.2002</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>02.12.2008, 25.05.2009</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>JP, JP</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.08.2011, Бюл.№ 15</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.07.2014, Бюл.№ 14</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/JP2009/070447, 01.12.2009</b>		

**(54) ПОХІДНІ БЕНЗОТІАЗОЛУ ЯК АГЕНТИ ПРОТИ РАКУ****(57) Реферат:**

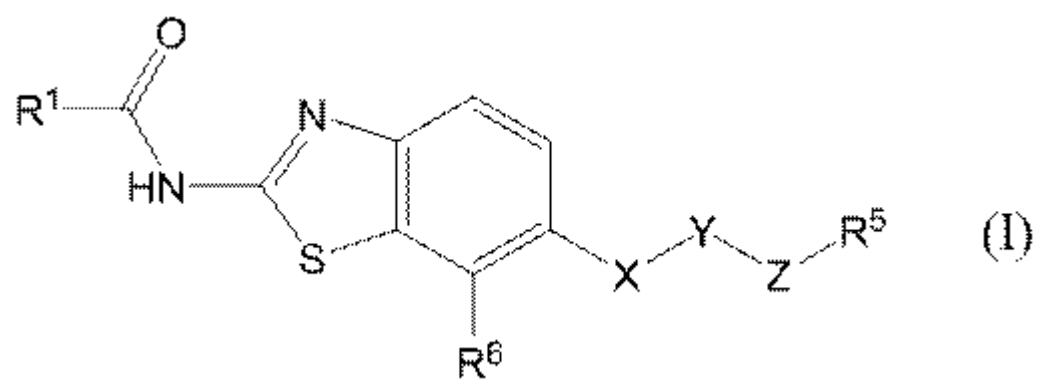
Винахід стосується конденсованої гетероциклічної похідної, що демонструє сильну інгібуючу активність по відношенню до Raf.

Сполука, представлена формулою (I)



де кожний символ має значення, як визначено у представленому описі, або її сіль.

UA 106059 C2



Галузь техніки

Представлений винахід стосується гетероциклічної сполуки та її застосування, і докладно, стосується гетероциклічної сполуки, що має сильну інгібувальну активність відносно Raf, та є придатною для використання для профілактики або лікування і т.п. раку, та її застосування.

5 (Передумови створення винаходу)

Багато з функцій ракових клітин, таких як ріст, метастазування, інвазія і т.п. викликаються внутрішньою молекулярною сигнальною трансдукцією PTK: рецепторної тирозинкінази (EGFR, HER2 т.і.), яка активується стимуляцією факторами росту та мутацією, та сигнал активації якої передається у напрямку "даунстрім" через RAS білок. Як шлях внутрішньої молекулярної сигнальної трансдукції через Ras, найбільш відомим є Ras/Raf/MEK/ERK шлях, що в значній мірі залучений до контролювання різноманітних функцій клітин, таких як клітинна проліферація, клітинна міграція, трансформація, резистентність до апоптозу (загибелі клітин) і т.п..

В останні роки шляху на фармацевтичному ринку для блокування шляху належне місце посідають інгібітори рецепторів фактору росту, наприклад, інгібітори рецептора епітеліального фактору росту (EGFR) гефінітіб (торгова назва: Іресса) та ерлотиніб (торгова назва: Tarceva), та інгібувальне антитіло рецептора епітеліального фактору росту типу 2 (HER2) людини, транстузумаб (торгова назва: Герцептин). Повідомлялось про їх ефективність для лікування деяких видів раку у клінічній практиці, таких як рак легені, рак молочної залози і т.п... Крім того, було доказано, що інгібувальне антитіло, бевацизумаб (торгова назва: Авастин) проти судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) інгібує активацію VEGFR у внутрішньопухлинних неоваскулярних ендотеліальних клітинах і демонструє протипухлинну активність. Ці медикаменти супресують систему сигнальної трансдукції у напрямку "даунстрім", проявляючи інгібувальну активність проти росту пухлин, та судинних ендотеліальних клітин, що є раковими клітинами мішенями, через інгібування ферментативної активності рецептора та інгібування активації рецептора.

З іншого боку, Ras/Raf/MEK/ERK шлях є добре відомим, як той, що викликає високу частоту мутацій при раку. Повідомлялось, що Ras ген піддається активуючій мутації в 12, 13 або 61 кодонах різноманітних карцином, наприклад, приблизно у 90 % випадків панкреатичного раку, приблизно 35 % немілоклітинного раку легені, приблизно 30 % раку печінки і т.п., і існує багато повідомлень щодо кореляції між Ras мутацією та утворенням злоякісної пухлини.

Щодо Raf гена, повідомлялось про активуючу мутацію у домені кінази B-Raf при раку. Відомо, що мутація B-Raf, зокрема, V600E, відбувається у різноманітних карциномах, наприклад, приблизно у 60 % загальної кількості випадків злоякісної меланоми, приблизно 30 % раку щитоподібної залози, приблизно 15 % колоректального раку і т.п... Зокрема, B-Raf (V600E) кіназа має приблизно 13-кратну MEK активність фосфорилування, порівняно з B-Raf кіназою дикого типу та активність B-Raf суттєво залучена до росту раку, що має мутацію у B-Raf.

При цих видах раку, інгібування активності рецептора фактору росту у напрямку "апстрім" та Ras не може супресувати систему сигнальної трансдукції у напрямку "даунстрім" Raf кінази, що є постійно активованою. У цьому випадку, оскільки не може бути очікуваною супресія сигналу у напрямку "даунстрім" (Raf/MEK/ERK системи сигнальної трансдукції), супресивна активність проти пухлинного росту також не може бути очікуваною. Наприклад, для лікування меланоми, що проявляє високу частоту мутацій B-Raf, є дуже метастатичною і 5 річна виживаність складає приблизно 6 %, на даний час не існує надійних терапевтичних препаратів.

У Ras/Raf/MEK/ERK шляху, Raf кіназа є найбільшою молекулою у напрямку "даунстрім", що активується мутацією. Вважають, що сполука, що інгібує Raf активність, є ефективною як терапевтичний препарат для будь-якого виду раку, викликаного мутацією рецептора фактору росту або надмірною активацією стимуляцією лігандом, або раку, викликаного активуючою мутацією Ras.

Raf є серин/треонінкіназою, і відомо, що включає три ізоформи A-Raf, B-Raf і c-Raf Raf активується Ras і фосфорилує у напрямку «даунстрім» молекулу MEK. Активована MEK в свою чергу фосфорилує ERK, передаючи потім сигнал у напрямку "даунстрім". Серед трьох ізоформ, B-Raf кіназа проявляє надзвичайно високу активність фосфорилування MEK у базальному стані, яка приблизно складає 15-20-кратну активність A-Raf, c-Raf кіназ. Крім того, для процесу активації, c-Raf потребує фосфорилування по залишку серину 338 у петлі активації для одержання максимальної активності, (те ж саме для A-Raf). Хоча відомо, що B-Raf активується простіше, у порівнянні з A-Raf та c-Raf, оскільки відповідна послідовність є завжди фосфорильованою.

Вважають, що сполука, що інгібує активність B-Raf кінази та мутантної B-Raf кінази є придатною для супресії клітинної проліферації, зокрема, при раку з несприятливим прогнозом.

Відповідно, така сполука перетворюється на ефективний терапевтичний препарат для раку, для якого інгібітор ферментної активності рецептора фактору росту є не ефективним.

Як інгібітори Raf, є відомими: похідні на основі сорафенібу (патентні документи 1-3, непатентний документ 1), похідна бензілідену (патентний документ 4), похідні імідазолу (патентні документи 5-8), похідні піридилфурану (патентні документи 9-12), похідні бензазолу (патентні документи 13-15), похідні тiazолопіридину (патентні документи 16 та 17) і т.п...

Крім того, як терапевтичні препарати для лікування раку, похідні бензотіазолу описані у патентних документах 18-20.

[посилання на попередній рівень техніки]

патентний документ 1: WO2000/42012

патентний документ 2: WO2000/41698

патентний документ 3: WO2002/62763

патентний документ 4: WO99/10325

патентний документ 5: WO2002/94808

патентний документ 6: WO2002/24680

патентний документ 7: WO2001/66540

патентний документ 8: WO2001/66539

патентний документ 9: WO2003/22838

патентний документ 10: WO2003/22837

патентний документ 11: WO2003/22836

патентний документ 12: WO2003/22833

патентний документ 13: WO2003/082272

патентний документ 14: WO2005/032548

патентний документ 15: WO2007/030377

патентний документ 16: WO2006/071035

патентний документ 17: WO2007/058482

патентний документ 18: WO2002/044156

патентний документ 19: WO2003/082272

патентний документ 20: WO2005/032548

[непатентний документ]

непатентний документ 1: Current Pharmaceutical Design, 2000, 8, 2269-2278

[Короткий опис винаходу]

(Проблеми, що вирішуються винаходом)

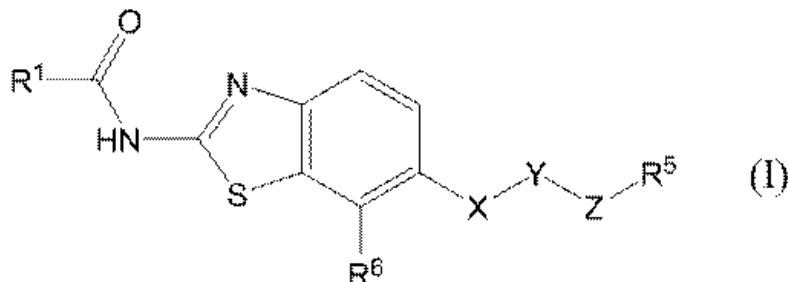
Оскільки інгібітор Raf проявляє надзвичайну ефективність в експресії, фармакокінетиці, розчинності, взаємодії з іншими фармацевтичними продуктами, безпечності (низька токсичність) та стабільності передбачається, що він буде надзвичайно терапевтично ефективним. Однак, до теперішнього часу, не знайдено будь-якої речовини, що достатньо задовольняє переліченим вище вимогам. Відповідно, ціль представленого винаходу полягає у забезпеченні сполуки, що є надзвичайно ефективною, виходячи з зазначених вище якостей та достатньо прийнятною як фармацевтичний продукт.

(Засоби вирішення проблем винаходу)

Автори представленого винаходу провели інтенсивні дослідження у напрямку вирішення зазначених вище проблем і виявили, що сполука, представлена наступною формулою, має надзвичайну інгібувальну активність по відношенню до Raf, що привело до завершення представленого винаходу.

Відповідно, представлений винахід забезпечує наступне.

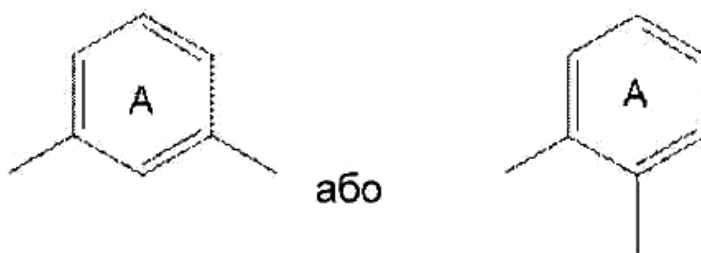
[1] Сполуку, представлену формулою



в якій

R<sup>1</sup> є C<sub>1-6</sub> алкільною групою, що необов'язково має замісник(и), C<sub>3-8</sub> циклоалкільною групою, що необов'язково має замісник(и) або гетероциклічною групою, що необов'язково має замісник(и);

X означає -O- або -NR<sup>2</sup>-, де R<sup>2</sup> означає атом водню або C<sub>1-6</sub> алкільну групу;  
Y означає



де кільце A є бензольним кільцем, що є необов'язково додатково заміщеним;

5 Z означає групу, представлену

- (1) -NR<sup>3</sup>CO-,
- (2) -NR<sup>3</sup>CO-W<sup>1</sup>-,
- (3) -NR<sup>3</sup>CO-W<sup>1</sup>-O-,
- (4) -NR<sup>3</sup>CO-W<sup>1</sup>-O-W<sup>2</sup>-,
- 10 (5) -NR<sup>3</sup>CO-W<sup>1</sup>-S-,
- (6) -NR<sup>3</sup>CO-W<sup>1</sup>-NR<sup>4</sup>-,
- (7) -NR<sup>3</sup>COO-,
- (8) -NR<sup>3</sup>CO-CO-,
- (9) -NR<sup>3</sup>CONR<sup>4</sup>-,
- 15 (10) -NR<sup>3</sup>CONR<sup>4</sup>-W<sup>1</sup>-,
- (11) -NR<sup>3</sup>CONR<sup>4</sup>-W<sup>1</sup>-O- або
- (12) -CONR<sup>3</sup>-

де R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> кожний незалежно є атомом водню або C<sub>1-6</sub> алкільною групою,

20 W<sup>1</sup> і W<sup>2</sup> кожний незалежно є C<sub>1-6</sub> алкіленовою групою, що необов'язково має замісник(и), C<sub>2-6</sub> алкеніленовою групою, що необов'язково має замісник(и), C<sub>2-6</sub> алкініленовою групою, що необов'язково має замісник(и), або C<sub>3-6</sub> циклоалкіленовою групою, що необов'язково має замісник(и);

R<sup>5</sup> означає групу з 5- або 6-членним кільцем, що необов'язково має замісник(и); і

R<sup>6</sup> означає

- 25 (1) атом галогену,
  - (2) ціаногрупу,
  - (3) нітрогрупу,
  - (4) гідроксигрупу,
  - (5) карбоксигрупу,
  - 30 (6) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонільну групу,
  - (7) аміногрупу,
  - (8) моно C<sub>1-6</sub> алкіламіногрупу,
  - (9) ді C<sub>1-6</sub> алкіламіногрупу або
  - (10) C<sub>1-6</sub> алкільну групу, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з
  - 35 (i) атому галогену,
  - (ii) ціаногрупи,
  - (iii) нітрогрупи,
  - (iv) гідроксигрупи,
  - (v) карбоксигрупи,
  - 40 (vi) C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонільної групи,
  - (vii) аміногрупи,
  - (viii) моно C<sub>1-6</sub> алкіламіногрупи та
  - (ix) ді C<sub>1-6</sub> алкіламіногрупи,
- або її сіль (іноді згадується скорочено як "сполука (I)" у представленому описі).

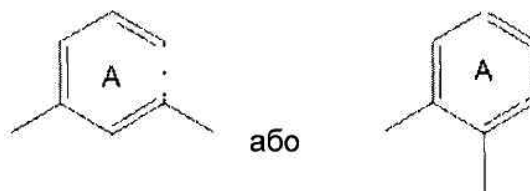
45 [2] Сполуку згідно з зазначеною вище у [1], де

R<sup>1</sup> означає

- (1) C<sub>1-6</sub> алкільну групу, що необов'язково має замісник(и),
- (2) C<sub>3-8</sub> циклоалкільну групу, що необов'язково має замісник(и), або
- (3) 3-8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, що необов'язково має
- 50 замісник(и),

X означає -O-, -NH- або -N(CH<sub>3</sub>)-,

Y означає



де кільце A є бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

- (1)  $C_{1-6}$  алкілу та
- (2) атому галогену,

5 Z означає

- (1)  $-NR^3CO-$ ,
- (2)  $-NR^3CO-W^{1-}$ ,
- (3)  $-NR^3CONR^4-$  або
- (4)  $-CONR^3-$

10 де кожний символ має значення, як визначено у зазначеному вище [1],

$R^5$  означає

- (1) феніл, що необов'язково має замісник(и), або

(2) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, що необов'язково має замісник(и), та

15  $R^6$  означає

- (1) атом галогену,
- (2) ціаногрупу,
- (3) нітрогрупу,
- (4) карбоксигрупу,
- (5)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонільну групу,
- (6) аміногрупу,
- (7) ді  $C_{1-6}$  алкіламіногрупу або

(8)  $C_{1-6}$  алکیلну групу, що необов'язково має 1-3 гідроксигрупи.

[3] Сполуку згідно з будь-якою з зазначених вище у [1] і [2], де  $R^1$  означає

25 (1)  $C_{1-6}$  алکیلну групу, що необов'язково має одну 3-8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, що необов'язково має 1-3  $C_{1-6}$  алкільні групи, або

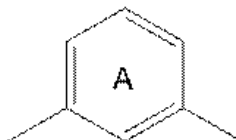
(2)  $C_{3-8}$  циклоалکیلну групу.

[4] Сполуку згідно з будь-якою з зазначених вище у [1] - [3], де

X означає  $-O-$ .

30 [5] Сполуку згідно з будь-якою з зазначених вище у [1] - [4], де

Y означає



де кільце A є бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 замісників, в

35 (1)  $C_{1-6}$  алкілу та

(2) атому галогену.

[6] Сполуку згідно з будь-якою з зазначених вище у [1] - [5], де

Z означає

- (1)  $-NHCO-$ ,
- (2)  $-NHCO-W^{1b}$ -

де  $W^{1b}$  означає  $C_{1-6}$  алкіленову групу,

(3)  $-NHCONH-$  або

(4)  $-CONH-$ .

[7] Сполуку згідно з будь-якою з зазначених вище у [1] - [6], де

45  $R^5$  означає

(1) феніл, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(a) атому галогену,

(b)  $C_{1-6}$  алкілу, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(i) атому галогену та

50 (ii) ціано,

(c)  $C_{1-6}$  алкокси, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(i) атому галогену та

(ii) ціано,

(d) C<sub>3-8</sub> циклоалкіл, що необов'язково має 1-3 ціано, та

(e) C<sub>2-6</sub> алкініл, або

5 (2) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(a) атому галогену,

(b) C<sub>1-6</sub> алкілу, що необов'язково має 1-3 атоми галогену,

(c) C<sub>3-8</sub> циклоалкілу та

10 (d) фенілу.

[8] Сполуку згідно з будь-якою з зазначених вище у [1] - [7], де

R<sup>6</sup> означає ціаногрупу.

[9] 2-Хлор-N-[3-((7-ціано-2-((циклопропілкарбоніл)аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензамід або його сіль.

15 [10] 2-Хлор-N-[3-((7-ціано-2-((циклопропілкарбоніл)аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензамід.

[11] N-{7-Ціано-6-[4-фтор-3-((4-(трифторметил)феніл)карбамоїл)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід або його сіль.

[12] N-{7-Ціано-6-[4-фтор-3-((4-(трифторметил)феніл)карбамоїл)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід.

20 [13] N-{7-Ціано-6-[3-((3-(трифторметил)феніл)ацетил)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід або його сіль.

[14] N-{7-Ціано-6-[3-((3-(трифторметил)феніл)ацетил)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід.

25 [15] N-{7-Ціано-6-[3-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)карбамоїл)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід або його сіль.

[16] N-{7-Ціано-6-[3-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)карбамоїл)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід.

[17] N-{7-Ціано-6-[4-фтор-3-((3-(трифторметил)феніл)ацетил)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід або його сіль.

30 [18] N-{7-Ціано-6-[4-фтор-3-((3-(трифторметил)феніл)ацетил)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід.

[19] Пролікарську форму сполуки, зазначеної вище у [1].

35 [20] Медикамент, що містить сполуку згідно з будь-якою із зазначених вище у [1] - [8], або її пролікарську форму.

[21] Медикамент згідно з зазначеним вище у [20], який є інгібітором Raf.

[22] Медикамент згідно з зазначеним вище у [20], який є профілактичним або терапевтичним препаратом для раку.

40 [23] Спосіб інгібування Raf, що включає призначення ефективної кількості сполуки згідно з будь-якою з зазначених вище у [1] - [8], або її пролікарської форми ссавцеві.

[24] Спосіб профілактики або лікування раку, що включає призначення ефективної кількості сполуки згідно з будь-якою з зазначених вище у [1] - [8], або її пролікарської форми ссавцеві.

[25] Застосування сполуки згідно з будь-якою з зазначених вище у [1] - [8] або її пролікарської форми для одержання інгібітора Raf.

45 [26] Застосування сполуки згідно з будь-якою з зазначених вище у [1] - [8] або її пролікарської форми для одержання профілактичного або терапевтичного препарату для раку.

(Здійснення винаходу)

Сполука представленого винаходу має сильну інгібувальну активність по відношенню до Raf (зокрема, інгібувальну активність по відношенню до B-Raf) і може забезпечувати агент, придатний для використання у клінічній практиці для профілактики або лікування раку, інгібітор

50 росту раку та агент, що пригнічує метастазування раку.

(Детальний опис винаходу)

У представленому описі, "атом галогену" є атомом фтору, атомом хлору, атомом бромю або атомом йоду.

55 У представленому описі, "C<sub>1-6</sub> алкіл (група)" включає, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 1-етилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл, 2-етилбутіл і т.п...

У представленому описі, "C<sub>2-6</sub> алкеніл (група)" включає, наприклад, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-гексеніл, 3-гексеніл, 5-гексеніл і т.п...

60

У представленому описі, "C<sub>2-6</sub> алкініл (група)" включає, наприклад, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1,1-диметилпроп-2-ін-1-іл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл і т.п...

У представленому описі, "C<sub>1-6</sub> алкокси (група)" включає, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, ізопентокси, гексокси і т.п...

У представленому описі, "C<sub>1-6</sub> алкоксикарбоніл (група)" включає, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл і т.п...

У представленому описі, "моно C<sub>1-6</sub> алкіламіно (група)" включає, наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно, ізобутиламіно, трет-бутиламіно і т.п...

У представленому описі, "ді C<sub>1-6</sub> алкіламіно (група)" включає, наприклад, диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, діізопропіламіно, дибутиламіно, діізобутиламіно, ди-трет-бутиламіно і т.п...

У представленому описі, "C<sub>3-8</sub> циклоалкіл (група)" включає, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил і т.п...

У представленому описі, "C<sub>3-8</sub> циклоалкеніл (група)" включає, наприклад, циклопропеніл (наприклад, 2-циклопропен-1-іл), циклобутеніл (наприклад, 2-циклобутен-1-іл), циклопентеніл (наприклад, 2-циклопентен-1-іл, 3-циклопентен-1-іл), циклогексеніл (наприклад, 2-циклогексен-1-іл, 3-циклогексен-1-іл) і т.п...

У представленому описі, "C<sub>6-10</sub> арил (група)" включає, наприклад, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил і т.п...

У представленому описі, "гетероциклічна група" включає ароматичну гетероциклічну групу та неароматичну гетероциклічну групу.

У представленому описі, "ароматична гетероциклічна група" включає моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу та конденсовану ароматичну гетероциклічну групу.

Приклади "моноциклічної ароматичної гетероциклічної групи" включають 5-7-членну (переважно, 5- або 6-членну) моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, що містить, як кільцеутворюючий атом, крім атому вуглецю, 1-4 гетероатомів, вибраних з атому кисню, атому сірки (необов'язково окисованого) та атому азоту (необов'язково окисованого), такі як фурил (наприклад, 2-фурил, 3-фурил), тієніл (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл), піридил (наприклад, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил), піримідиніл (наприклад, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл), піридазиніл (наприклад, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл), піразиніл (наприклад, 2-піразиніл), піроліл (наприклад, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл), імідазоліл (наприклад, 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 5-імідазоліл), піразоліл (наприклад, 1-піразоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл), тіазоліл (наприклад, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл), ізотіазоліл (наприклад, 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл, 5-ізотіазоліл), оксазоліл (наприклад, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл), ізоксазоліл (наприклад, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл), тіадіазоліл (наприклад, 1,3,4-тіадіазол-2-іл), триазоліл (наприклад, 1,2,4-триазол-1-іл, 1,2,4-триазол-3-іл, 1,2,3-триазол-1-іл, 1,2,3-триазол-2-іл, 1,2,3-триазол-4-іл), тетразоліл (наприклад, тетразол-1-іл, тетразол-5-іл), триазиніл (наприклад, 1,2,4-триазин-1-іл, 1,2,4-триазин-3-іл) і т.п...

Приклади "конденсованої ароматичної гетероциклічної групи" включають 8-12-членну конденсовану ароматичну гетероциклічну групу, особливо, групу, де зазначена вище 5-7-членна моноциклічна ароматична гетероциклічна група та C<sub>6-10</sub> арил є конденсованими; і групу, де зазначені вище 5-7-членні моноциклічні ароматичні гетероциклічні групи є конденсованими, такі як хіноліл (наприклад, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 6-хіноліл), ізохіноліл (наприклад, 3-ізохіноліл), хіназоліл (наприклад, 2-хіназоліл, 4-хіназоліл), хіноксаліл (наприклад, 2-хіноксаліл, 6-хіноксаліл), бензофураніл (наприклад, 2-бензофураніл, 3-бензофураніл), бензотієніл (наприклад, 2-бензотієніл, 3-бензотієніл), бензоксазоліл (наприклад, 2-бензоксазоліл), бензізоксазоліл (наприклад, 7-бензізоксазоліл), бензотіазоліл (наприклад, 2-бензотіазоліл), бензімідазоліл (наприклад, бензімідазол-1-іл, бензімідазол-2-іл, бензімідазол-5-іл), бензотриазоліл (наприклад, 1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл), індоліл (наприклад, індол-1-іл, індол-2-іл, індол-3-іл, індол-5-іл), індазоліл (наприклад, 1H-індазол-3-іл), піролопіразиніл (наприклад, 1H-піроло[2,3-b]піразин-2-іл, 1H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл), імідазопіридиніл (наприклад, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл, 1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл, 2H-імідазо[1,2-a]піридин-3-іл), тієнопіридиніл (наприклад, тієно[2,3-b]піридин-3-іл), імідазопіразиніл (наприклад, 1H-імідазо[4,5-b]піразин-2-іл), піразолопіридиніл (наприклад, 1H-піразоло[4,3-c]піридин-3-іл), піразолотієніл (наприклад, 2H-піразоло[3,4-b]тіофен-2-іл), піразолотриазиніл (наприклад, піразоло[5,1-c][1,2,4]триазин-3-іл) і т.п...

У представленому описі, "неароматична гетероциклічна група" включає моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу та конденсовану неароматичну гетероциклічну групу.

Приклади "моноциклічної неароматичної гетероциклічної групи" включають 3-8-членну (переважно, 5- або 6-членну) моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, що містить, як

5 кільцеутворюючий атом, крім атому вуглецю, 1-4 гетероатомів вибраних з атому кисню, атому сірки (необов'язково окисованого) та атому азоту, таку як азетидиніл (наприклад, 1-азетидиніл, 2-азетидиніл), піролідиніл (наприклад, 1-піролідиніл, 2-піролідиніл), піперидиніл (наприклад, піперидино, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл, 4-піперидиніл), морфолініл (наприклад, морфоліно), тіоморфолініл (наприклад, тіоморфоліно), піперазиніл (наприклад, 1-піперазиніл, 2-піперазиніл,

10 3-піперазиніл), оксазолідиніл (наприклад, оксазолідин-2-іл), тiazолідиніл (наприклад, тiazолідин-2-іл), дигідротіопіраніл (наприклад, дигідротіопіран-3-іл, дигідротіопіран-4-іл), імідазолідиніл (наприклад, імідазолідин-2-іл, імідазолідин-3-іл), оксазолініл (наприклад, оксазолін-2-іл), тiazолініл (наприклад, тiazолін-2-іл), імідазолініл (наприклад, імідазолін-2-іл, імідазолін-3-іл), діоксоліл (наприклад, 1,3-діоксол-4-іл), діоксоланіл (наприклад, 1,3-діоксолан-4-іл),

15 дигідрооксадіазоліл (наприклад, 4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл), піраніл (наприклад, 2-піраніл, 4-піраніл), тетрагідропіраніл (наприклад, 2-тетрагідропіраніл, 3-тетрагідропіраніл, 4-тетрагідропіраніл), тіопіраніл (наприклад, 4-тіопіраніл), тетрагідротіопіраніл (наприклад, 2-тетрагідротіопіраніл, 3-тетрагідротіопіраніл, 4-тетрагідротіопіраніл), 1-оксидотетрагідротіопіраніл (наприклад, 1-оксидотетрагідротіопіран-4-іл), 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл (наприклад, 1,1-діоксидотетрагідротіопіран-4-іл), тетрагідрофурил (наприклад, тетрагідрофуран-3-іл, тетрагідрофуран-2-іл), піразолідиніл (наприклад, піразолідин-1-іл, піразолідин-3-іл), піразолініл (наприклад, піразолін-1-іл), тетрагідропіримідиніл (наприклад, тетрагідропіримідин-1-іл), дигідротриазоліл (наприклад, 2,3-дигідро-1H-1,2,3-триазол-1-іл), тетрагідротриазоліл (наприклад, 2,3,4,5-тетрагідро-1H-1,2,3-триазол-1-іл), азепаніл (наприклад, 1-азепаніл, 2-

20 азепаніл, 3-азепаніл, 4-азепаніл), дигідропіридил (наприклад, дигідропіридин-1-іл, дигідропіридин-2-іл, дигідропіридин-3-іл, дигідропіридин-4-іл), тетрагідропіридил (наприклад, тетрагідропіридин-1-іл, тетрагідропіридин-2-іл, тетрагідропіридин-3-іл, тетрагідропіридин-4-іл) і т.п...

Приклади "конденсованої неароматичної гетероциклічної групи" включають 8-12-членну конденсовану неароматичну гетероциклічну групу, особливо, групу, де зазначена вище 3-8-членна моноциклічна неароматична гетероциклічна група та C<sub>6-10</sub> арил є конденсованими; групу, де зазначені вище 3-8-членні моноциклічні неароматичні гетероциклічні групи є конденсованими; групу, де зазначена вище 3-8-членна моноциклічна неароматична гетероциклічна група та зазначена вище 5-7-членна моноциклічна ароматична гетероциклічна

35 група є конденсованими; групу, одержану частковим насиченням цих груп, таку як дигідроіндоліл (наприклад, 2,3-дигідро-1H-індол-1-іл), дигідроізоіндоліл (наприклад, 1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл), дигідробензофураніл (наприклад, 2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл), тетрагідробензофураніл (наприклад, 4,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-3-іл), дигідробензодіоксиніл (наприклад, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл), дигідробензодіоксепініл (наприклад, 3,4-дигідро-2H-1,5-бензодіоксепініл), хроменіл (наприклад, 4H-хромен-2-іл, 2H-хромен-3-іл), дигідрохроменіл (наприклад, 3,4-дигідро-2H-хромен-2-іл), дигідрохінолініл (наприклад, 1,2-дигідрохінолін-4-іл), тетрагідрохінолініл (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл), дигідроізохінолініл (наприклад, 1,2-дигідроізохінолін-4-іл), тетрагідроізохінолініл (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл), дигідрофталазиніл (наприклад, 1,4-дигідрофталазин-4-іл) і

40 т.п...

У представленому описі, "C<sub>1-6</sub> алкіленова група" включає, наприклад, -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-, -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- і т.п...

У представленому описі, "C<sub>2-6</sub> алкеніленова група" включає, наприклад, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH- і т.п...

У представленому описі, "C<sub>2-6</sub> алкініленова група" включає, наприклад, -C≡C-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡C-, -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡C-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡C- і т.п...

У представленому описі, "C<sub>3-6</sub> циклоалкіленова група" включає, наприклад, циклопропілен, циклобутилен (наприклад, 1,2-циклобутилен, 1,3-циклобутилен), циклопентилен (наприклад, 1,2-циклопентилен, 1,3-циклопентилен), циклогексилен (наприклад, 1,2-циклогексилен, 1,3-

60 циклогексилен, 1,4-циклогексилен) і т.п...

Кожний замісник формули (I) пояснений нижче.

У формулі (I),  $R^1$  є  $C_{1-6}$  алкільною групою, що необов'язково має замісник(и),  $C_{3-8}$  циклоалкільною групою, що необов'язково має замісник(и), або гетероциклічною групою, що необов'язково має замісник(и).

5 " $C_{1-6}$  алкільна група" " $C_{1-6}$  алкільної групи, що необов'язково має замісник(и)" для  $R^1$  необов'язково має від 1 до 5 (переважно, від 1 до 3) замісників у положеннях, придатних до заміщення. Приклади замісника включають замісники, вибрані з наступної групи-замісників А. Коли присутні багаточисельні замісники, відповідні замісники можуть бути однаковими або

10 Група-замісників А:

(1) атом галогену;

(2) ціано;

(3) нітро;

(4) гідрокси;

15 (5)  $C_{3-8}$  циклоалкіл, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(a) атому галогену та

(b) ціано;

(6)  $C_{6-10}$  арил, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(a) атому галогену та

20 (b) ціано;

(7)  $C_{1-6}$  алкокси, що необов'язково має від 1 до 4 замісників, вибраних з

(a) атому галогену,

(b) ціано,

(c)  $C_{3-8}$  циклоалкілу, що необов'язково має 1-3 атоми галогену,

25 (d)  $C_{3-8}$  циклоалкенілу, що необов'язково має 1-3 атоми галогену, та

(e)  $C_{6-10}$  арилу, що необов'язково має 1-3 атоми галогену;

(8)  $C_{2-6}$  алкенілокси, що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, етенілокси, пропенілокси, бутенілокси, пентенілокси, гексенілокси);

30 (9)  $C_{2-6}$  алкінілокси, що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, етинілокси, пропінілокси, бутинілокси, пентинілокси, гексинілокси);

(10)  $C_{3-8}$  циклоалкілокси, що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси);

(11)  $C_{3-8}$  циклоалкенілокси, що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, циклопропенілокси, циклобутенілокси, циклопентенілокси, циклогексенілокси);

35 (12)  $C_{6-10}$  арилокси, що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, фенілокси, 1-нафтилокси, 2-нафтилокси);

(13)  $C_{1-6}$  алкіламіносульфоніл (наприклад, метиламіносульфоніл, етиламіносульфоніл, пропіламіносульфоніл);

40 (14) ді  $C_{1-6}$  алкіламіносульфоніл (наприклад, диметиламіносульфоніл, діетиламіносульфоніл, дипропіламіносульфоніл);

(15) карбамоїл;

(16)  $C_{1-6}$  алкіламінокарбоніл (наприклад, метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл, пропіламінокарбоніл);

45 (17) ді  $C_{1-6}$  алкіламінокарбоніл (наприклад, диметиламінокарбоніл, діетиламінокарбоніл, дипропіламінокарбоніл);

(18) форміл;

(19)  $C_{1-6}$  алкілкарбоніл (наприклад, ацетил, етилкарбоніл, пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл);

50 (20)  $C_{2-6}$  алкенілкарбоніл (наприклад, етенілкарбоніл, пропенілкарбоніл, бутенілкарбоніл, пентенілкарбоніл, гексенілкарбоніл);

(21)  $C_{2-6}$  алкінілкарбоніл (наприклад, етинілкарбоніл, пропінілкарбоніл, бутинілкарбоніл, пентинілкарбоніл, гексинілкарбоніл);

(22)  $C_{3-8}$  циклоалкілкарбоніл (наприклад, циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, циклопентилкарбоніл, циклогексилкарбоніл);

55 (23)  $C_{3-8}$  циклоалкенілкарбоніл (наприклад, циклопропенілкарбоніл, циклобутенілкарбоніл, циклопентенілкарбоніл, циклогексенілкарбоніл);

(24)  $C_{6-10}$  арилкарбоніл (наприклад, бензоїл, 1-нафтилкарбоніл, 2-нафтилкарбоніл);

60 (25)  $C_{3-8}$  циклоалкіл- $C_{1-6}$  алкілкарбоніл (наприклад, циклопропілметилкарбоніл, циклопропілетилкарбоніл, циклобутилметилкарбоніл, циклопентилметилкарбоніл, циклогексилметилкарбоніл, циклогексилетилкарбоніл);

- (26)  $C_{3-8}$  циклоалкеніл- $C_{1-6}$  алкілкарбоніл (наприклад, циклопентенілметилкарбоніл, циклогексенілметилкарбоніл, циклогексенілетилкарбоніл, циклогексенілпропілкарбоніл);
- (27)  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-6}$  алкілкарбоніл (наприклад, бензилкарбоніл, фенілетилкарбоніл);
- 5 (28) 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероциклілкарбоніл (наприклад, фурилкарбоніл, тієнілкарбоніл, піролілкарбоніл, оксазолілкарбоніл, ізооксазолілкарбоніл, тiazолілкарбоніл, ізотіазолілкарбоніл, імідазолілкарбоніл, піридилкарбоніл, піразолілкарбоніл);
- (29) 8-12-членний конденсований ароматичний гетероциклілкарбоніл (наприклад, бензофурилкарбоніл, ізобензофурилкарбоніл, бензотієнілкарбоніл, ізобензотієнілкарбоніл, індолилкарбоніл, ізоіндолилкарбоніл, індазолілкарбоніл, бензімідазолілкарбоніл, бензоксазолілкарбоніл);
- 10 (30) 3-8-членний моноциклічний неароматичний гетероциклілкарбоніл (наприклад, оксиранілкарбоніл, азетидинілкарбоніл, оксетанілкарбоніл, тіетанілкарбоніл, піролідинілкарбоніл, тетрагідрофурилкарбоніл, тіоранілкарбоніл, піперидинілкарбоніл);
- (31)  $C_{1-6}$  алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл);
- 15 (32)  $C_{2-6}$  алкенілсульфоніл (наприклад, етенілсульфоніл, пропенілсульфоніл);
- (33)  $C_{2-6}$  алкінілсульфоніл (наприклад, етинілсульфоніл, пропінілсульфоніл);
- (34)  $C_{3-8}$  циклоалкілсульфоніл (наприклад, циклопропілсульфоніл, циклобутилсульфоніл);
- (35)  $C_{3-8}$  циклоалкенілсульфоніл (наприклад, циклопропенілсульфоніл, циклобутенілсульфоніл);
- 20 (36)  $C_{6-10}$  арилсульфоніл (наприклад, фенілсульфоніл);
- (37)  $C_{3-8}$  циклоалкіл- $C_{1-6}$  алкілсульфоніл (наприклад, циклопропілметилсульфоніл);
- (38)  $C_{3-8}$  циклоалкеніл- $C_{1-6}$  алкілсульфоніл (наприклад, циклопентенілметилсульфоніл);
- (39)  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-6}$  алкілсульфоніл (наприклад, бензилсульфоніл);
- (40) 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероциклілсульфоніл (наприклад, фурилсульфоніл, тієнілсульфоніл, піридилсульфоніл);
- 25 (41) 8-12-членний конденсований ароматичний гетероциклілсульфоніл (наприклад, бензофурилсульфоніл, ізобензофурилсульфоніл);
- (42) 3-8-членний моноциклічний неароматичний гетероциклілсульфоніл (наприклад, оксиранілсульфоніл, азетидинілсульфоніл);
- 30 (43) аміно;
- (44) моно  $C_{1-6}$  алкіламіно;
- (45) ді  $C_{1-6}$  алкіламіно;
- (46) моно ( $C_{1-6}$  алкілкарбоніл)аміно, що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, ацетиламіно, етилкарбоніламіно, пропілкарбоніламіно, трет-бутилкарбоніламіно);
- 35 (47) моно ( $C_{3-8}$  циклоалкілкарбоніл)аміно (наприклад, циклопропілкарбоніламіно, циклобутилкарбоніламіно, циклопентилкарбоніламіно, циклогексилкарбоніламіно);
- (48) моно ( $C_{6-10}$  арилкарбоніл)аміно, що необов'язково має 1-3 атоми галогену (наприклад, бензоїламіно);
- (49) моно (5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероциклілкарбоніл)аміно
- 40 (наприклад, фурилкарбоніламіно, тієнілкарбоніламіно, піролілкарбоніламіно, оксазолілкарбоніламіно, ізооксазолілкарбоніламіно, тiazолілкарбоніламіно, ізотіазолілкарбоніламіно, імідазолілкарбоніламіно, піридилкарбоніламіно, піразолілкарбоніламіно);
- (50) моно (8-12-членний конденсований ароматичний гетероциклілкарбоніл)аміно
- 45 (наприклад, бензофурилкарбоніламіно, ізобензофурилкарбоніламіно, бензотієнілкарбоніламіно, ізобензотієнілкарбоніламіно);
- (51) моно (3-8-членний моноциклічний неароматичний гетероциклілкарбоніл)аміно (наприклад, оксиранілкарбоніламіно, азетидинілкарбоніламіно, оксетанілкарбоніламіно);
- (52) тіол;
- 50 (53)  $C_{1-6}$  алкілсульфаніл (наприклад, метилсульфаніл, етилсульфаніл);
- (54)  $C_{2-6}$  алкенілсульфаніл (наприклад, етенілсульфаніл, пропенілсульфаніл);
- (55)  $C_{2-6}$  алкінілсульфаніл (наприклад, етинілсульфаніл, пропінілсульфаніл);
- (56)  $C_{3-8}$  циклоалкілсульфаніл (наприклад, циклопропілсульфаніл, циклобутилсульфаніл);
- (57)  $C_{3-8}$  циклоалкенілсульфаніл (наприклад, циклопропенілсульфаніл, циклобутенілсульфаніл);
- 55 (58)  $C_{6-10}$  арилсульфаніл (наприклад, фенілсульфаніл);
- (59)  $C_{3-8}$  циклоалкіл- $C_{1-6}$  алкілсульфаніл (наприклад, циклопропілметилсульфаніл);
- (60)  $C_{3-8}$  циклоалкеніл- $C_{1-6}$  алкілсульфаніл (наприклад, циклопентенілметилсульфаніл);
- 60 (61) 5- або 6-членна моноциклічна ароматична гетероциклічна група (наприклад, фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, піридил, піразоліл);

(62) 8-12-членна конденсована ароматична гетероциклічна групу (наприклад, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл);

5 (63) 3-8-членна моноциклічна неароматична гетероциклічна група (наприклад, оксираніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, тетрагідрофурил, тіораніл, піперидиніл, піперазиніл), що необов'язково має 1-3  $C_{1-6}$  алкіл;

(64) 5- або 6-членний моноциклічний ароматичний гетероциклілокси (наприклад, фурилокси, тієнілокси, піролілокси, оксазолілокси, ізооксазолілокси, тіазолілокси, ізотіазолілокси, імідазолілокси, піридиллокси, піразолілокси);

10 (65) 8-12-членний конденсований ароматичний гетероциклілокси (наприклад, бензофурилокси, ізобензофурилокси, бензотієнілокси, ізобензотієнілокси, індолілокси, ізоіндолілокси, індазолілокси, бензімідазолілокси, бензоксазолілокси);

15 (66) 3-8-членний моноциклічний неароматичний гетероциклілокси (наприклад, оксиранілокси, азетидинілокси, оксетанілокси, тіетанілокси, піролідинілокси, тетрагідрофурилокси, тіоранілокси, піперидинілокси);

(67)  $C_{1-6}$  алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл);

(68)  $C_{2-6}$  алкенілсульфініл (наприклад, етенілсульфініл, пропенілсульфініл);

(69)  $C_{2-6}$  алкінілсульфініл (наприклад, етинілсульфініл, пропінілсульфініл);

(70)  $C_{3-8}$  циклоалкілсульфініл (наприклад, циклопропілсульфініл, циклобутилсульфініл);

20 (71)  $C_{3-8}$  циклоалкенілсульфініл (наприклад, циклопропенілсульфініл, циклобутенілсульфініл);

(72)  $C_{6-10}$  арилсульфініл (наприклад, фенілсульфініл);

(73)  $C_{3-8}$  циклоалкіл- $C_{1-6}$  алкілсульфініл (наприклад, циклопропілметилсульфініл);

(74)  $C_{3-8}$  циклоалкеніл- $C_{1-6}$  алкілсульфініл (наприклад, циклопентенілметилсульфініл);

25 (75)  $C_{1-6}$  алкіламініотіокарбоніл (наприклад, метиламініотіокарбоніл, етиламініотіокарбоніл, пропіламініотіокарбоніл);

(76) ді  $C_{1-6}$  алкіламініотіокарбоніл (наприклад, диметиламініотіокарбоніл, діетиламініотіокарбоніл, дипропіламініотіокарбоніл);

(77) карбокси;

30 (78)  $C_{1-6}$  алкоксикарбоніл;

(79)  $C_{2-6}$  алкенілоксикарбоніл (наприклад, етенілоксикарбоніл, пропенілоксикарбоніл, бутенілоксикарбоніл, пентенілоксикарбоніл, гексенілоксикарбоніл);

(80)  $C_{2-6}$  алкінілоксикарбоніл (наприклад, етинілоксикарбоніл, пропінілоксикарбоніл, бутинілоксикарбоніл, пентинілоксикарбоніл, гексинілоксикарбоніл);

35 (81)  $C_{3-8}$  циклоалкілоксикарбоніл (наприклад, циклопропілоксикарбоніл, циклобутилоксикарбоніл, циклопентилоксикарбоніл, циклогексилоксикарбоніл);

(82)  $C_{3-8}$  циклоалкенілоксикарбоніл (наприклад, циклопропенілоксикарбоніл, циклобутенілоксикарбоніл, циклопентенілоксикарбоніл, циклогексенілоксикарбоніл);

40 (83)  $C_{6-10}$  арилоксикарбоніл (наприклад, фенілоксикарбоніл, 1-нафтилоксикарбоніл, 2-нафтилоксикарбоніл);

(84)  $C_{3-8}$  циклоалкіл- $C_{1-6}$  алкоксикарбоніл (наприклад, циклопропілметилоксикарбоніл, циклопропілетилоксикарбоніл, циклобутилметилоксикарбоніл, циклопентилметилоксикарбоніл, циклогексилметилоксикарбоніл, циклогексилетилоксикарбоніл);

45 (85)  $C_{3-8}$  циклоалкеніл- $C_{1-6}$  алкоксикарбоніл (наприклад, циклопентенілметилоксикарбоніл, циклогексенілметилоксикарбоніл, циклогексенілетилоксикарбоніл, циклогексенілпропілоксикарбоніл); та

(86)  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-6}$  алкоксикарбоніл (наприклад, фенілметилоксикарбоніл, фенілетилоксикарбоніл).

50 "C<sub>3-8</sub> циклоалкільна група" "C<sub>3-8</sub> циклоалкільної групи, що необов'язково має замісник(и)" для R<sup>1</sup> необов'язково має від 1 до 5 (переважно, від 1 до 3) замісників у положеннях, придатних до заміщення. Приклади такого замісника включають замісники, вибрані з

(1)  $C_{1-6}$  алкілу, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з атому галогену і ціано;

(2) оксо; та

55 (3) вищезазначеної групи-замісників А. Коли присутні багаточисельні замісники, відповідні замісники можуть бути однаковими або відмінними.

Приклади "гетероциклічної групи" "гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)" для R<sup>1</sup> включають ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, 5-7-членну (переважно, 5- або 6-членну) моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, 8-12-членну конденсовану ароматичну гетероциклічну групу) та неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, 3-8-членну

(переважно, 5- або 6-членну) моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, 8-12-членну конденсовану неароматичну гетероциклічну групу).

"Гетероциклічна група" "гетероциклічної групи, що необов'язково має замісник(и)" для  $R^1$  необов'язково має від 1 до 5 (переважно, від 1 до 3) замісників у положеннях, придатних до заміщення.

Коли "гетероциклічна група" є ароматичною гетероциклічною групою, приклади такого замісника включають замісники, вибрані з

(1)  $C_{1-6}$  алкілу, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з атому галогену і ціано; та

(2) вищезазначеної групи-замісників А. Коли присутні багаточисельні замісники, відповідні замісники можуть бути однаковими або відмінними.

Коли "гетероциклічна група" є неароматичною гетероциклічною групою, приклади такого замісника включають замісники, вибрані з

(1)  $C_{1-6}$  алкілу, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з атому галогену і ціано;

(2) оксо; та

(3) вищезазначеної групи-замісників А. Коли присутні багаточисельні замісники, відповідні замісники можуть бути однаковими або відмінними.

$R^1$  означає переважно

(1)  $C_{1-6}$  алкільну групу (зокрема, метил), що необов'язково має замісник(и),

(2)  $C_{3-8}$  циклоалкільну групу (зокрема, циклопропіл), що необов'язково має замісник(и), або

(3) 3-8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (зокрема, піперазиніл), що необов'язково має замісник(и),

більш переважно,

(1)  $C_{1-6}$  алкільну групу (зокрема, метил), що необов'язково має замісник(и), або

(2)  $C_{3-8}$  циклоалкільну групу (зокрема, циклопропіл), що необов'язково має замісник(и),

ще більш переважно,

(1)  $C_{1-6}$  алкільну групу (зокрема, метил), що необов'язково має одну 3-8-членну (переважно, 5- або 6-членну) моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (зокрема, піперазиніл), що необов'язково має 1-3  $C_{1-6}$  алкільні групи (зокрема, метил); або

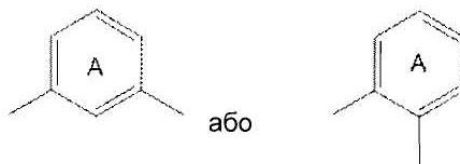
(2)  $C_{3-8}$  циклоалкільну групу (зокрема, циклопропіл).

У формулі (I), X означає -O- або -NR<sup>2</sup>-, де R<sup>2</sup> означає атом водню або  $C_{1-6}$  алкільну групу.

Коли X означає -NR<sup>2</sup>-, R<sup>2</sup> є переважно атомом водню або метилом.

X означає переважно -O-, -NH- або -N(CH<sub>3</sub>)-, більш переважно, -O-.

У формулі (I), Y означає



де кільце А є бензольним кільцем, що є необов'язково додатково заміщеним.

Бензольне кільце "бензольного кільця, що є необов'язково додатково заміщеним" для кільця А необов'язково додатково має, крім -X- групи та -Z- групи, від 1 до 4 (переважно, від 1 до 3, більш переважно 1) замісників у положеннях, придатних до заміщення. Приклади такого замісника включають замісники, вибрані з

(1)  $C_{1-6}$  алкілу, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з атому галогену і ціано; та

(2) вищезазначеної групи-замісників А. Коли присутні багаточисельні замісники, відповідні замісники можуть бути однаковими або відмінними.

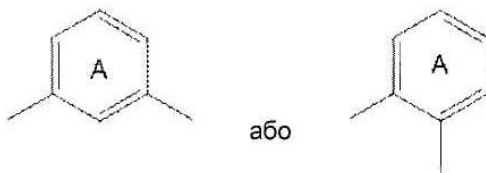
Кільце А є переважно бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) замісники, вибрані з

(1)  $C_{1-6}$  алкілу (зокрема, метилу) та

(2) атому галогену (зокрема, атому фтору, атому хлору),

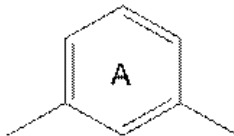
більш переважно, бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) атоми галогену (зокрема, атом фтору, атом хлору).

Y переважно означає



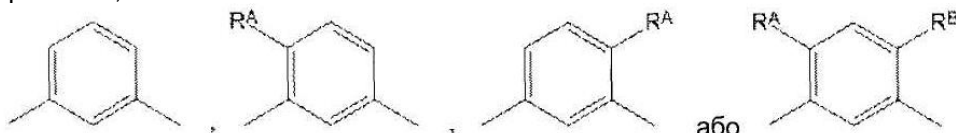
де кільце А є бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) замісники, вибрані з

- (1)  $C_{1-6}$  алкілу (зокрема, метилу) та
  - (2) атому галогену (зокрема, атому фтору, атому хлору)
- переважно, бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) атоми галогену (зокрема, атом фтору, атом хлору), більш переважно,



де кільце А є бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) замісники, вибрані з

- (1)  $C_{1-6}$  алкілу (зокрема, метилу) та
  - (2) атому галогену (зокрема, атому фтору, атому хлору),
- переважно, бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) атоми галогену (зокрема, атом фтору, атом хлору), більш переважно,



де  $R^A$  і  $R^B$  кожний незалежно є атомом галогену (зокрема, атомом фтору, атомом хлору).

У формулі (I), Z означає групу, представлену

- (1)  $-NR^3CO-$ ,
- (2)  $-NR^3CO-W^1-$ ,
- (3)  $-NR^3CO-W^1-O-$ ,
- (4)  $-NR^3CO-W^1-O-W^2-$ ,
- (5)  $-NR^3CO-W^1-S-$ ,
- (6)  $-NR^3CO-W^1-NR^4-$ ,
- (7)  $-NR^3COO-$ ,
- (8)  $-NR^3CO-CO-$ ,
- (9)  $-NR^3CONR^4-$ ,
- (10)  $-NR^3CONR^4-W^1-$ ,
- (11)  $-NR^3CONR^4-W^1-O-$  або
- (12)  $-CONR^3-$

де  $R^3$  і  $R^4$  кожний незалежно є атомом водню або  $C_{1-6}$  алкільною групою,  $W^1$  і  $W^2$  кожний незалежно є  $C_{1-6}$  алкіленою групою, що необов'язково має замісник(и),  $C_{2-6}$  алкеніленою групою, що необов'язково має замісник(и),  $C_{2-6}$  алкініленою групою, що необов'язково має замісник(и), або  $C_{3-6}$  циклоалкіленою групою, що необов'язково має замісник(и).

" $C_{1-6}$  алкіленова група" " $C_{1-6}$  алкіленової групи, що необов'язково має замісник(и)" для  $W^1$  або  $W^2$  необов'язково має від 1 до 5 (переважно, від 1 до 3) замісників у положеннях, придатних до заміщення. Приклади такого замісника включають замісники, вибрані з вищезазначеної групи-замісників А. Коли присутні багаточисельні замісники, відповідні замісники можуть бути однаковими або відмінними.

" $C_{2-6}$  алкіленова група" " $C_{2-6}$  алкіленової групи, що необов'язково має замісник(и)" для  $W^1$  або  $W^2$  необов'язково має від 1 до 5 (переважно, від 1 до 3) замісників у положеннях, придатних до заміщення. Приклади такого замісника включають замісники, вибрані з вищезазначеної групи-замісників А. Коли присутні багаточисельні замісники, відповідні замісники можуть бути однаковими або відмінними.

" $C_{2-6}$  алкініленова група" " $C_{2-6}$  алкініленової групи, що необов'язково має замісник(и)" для  $W^1$  або  $W^2$  необов'язково має від 1 до 5 (переважно, від 1 до 3) замісників у положеннях, придатних до заміщення. Приклади такого замісника включають замісники, вибрані з вищезазначеної групи-замісників А. Коли присутні багаточисельні замісники, відповідні замісники можуть бути однаковими або відмінними.

" $C_{3-6}$  циклоалкіленова група" " $C_{3-6}$  циклоалкіленової групи, що необов'язково має замісник(и)" для  $W^1$  або  $W^2$  необов'язково має від 1 до 5 (переважно, від 1 до 3) замісників у положеннях, придатних до заміщення. Приклади такого замісника включають замісники, вибрані з

- (1)  $C_{1-6}$  алкілу, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з атому галогену і ціано;

(2) оксо; та

(3) вищезазначеної групи-замісників А. Коли присутні багаточисельні замісники, відповідні замісники можуть бути однаковими або відмінними.

У переважному втіленні, Z означає

- 5 (1)  $-NR^3CO-$ ;  
 (2)  $-NR^3CO-W^1-$ ;  
 (3)  $-NR^3CONR^4-$ ; або  
 (4)  $-CONR^3-$

де кожний символ має значення, як визначено вище.

10 У більш переважному втіленні, Z означає

- (1)  $-NHCO-$ ;  
 (2)  $-NHCO-W^{1b}-$

де  $W^{1b}$  є  $C_{1-6}$  алкіленовою групою (зокрема,  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)_2-$ );

- 15 (3)  $-NHCONH-$ ; або  
 (4)  $-CONH-$ .

У більш переважному втіленні, Z означає

- (1)  $-NHCO-$ ;  
 (2)  $-NHCO-CH_2-$ ;  
 (3)  $-NHCONH-$ ; або  
 20 (4)  $-CONH-$ .

У ще більш переважному втіленні, Z означає

- (1)  $-NHCO-$ ;  
 (2)  $-NHCO-CH(CH_3)_2-$ ;  
 (3)  $-NHCONH-$ ; або  
 25 (4)  $-CONH-$ .

У формулі (I),  $R^5$  означає групу з 5- або 6-членним кільцем, що необов'язково має замісник(и).

Приклади "5- або 6-членної кільцевої групи" "5- або 6-членної кільцевої групи, що необов'язково має замісник(и)" для  $R^5$  включають

- 30 (1) цикlopентил,  
 (2) циклогексил,  
 (3) цикlopентеніл (наприклад, 2-циклопентен-1-іл, 3-циклопентен-1-іл),  
 (4) циклогексеніл (наприклад, 2-циклогексен-1-іл, 3-циклогексен-1-іл),  
 (5) феніл,

- 35 (6) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (наприклад, фурил, тісеніл, піридил, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксadiaзоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл),

- (7) 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, дигідротіопіраніл, імідазолідиніл, оксазолініл, тіазолініл, імідазолініл, діоксоліл, діоксоланіл, дигідрооксadiaзоліл, піраніл, тетрагідропіраніл, тіопіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1-оксидотетрагідротіопіраніл, 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл, тетрагідрофурил, піразолідиніл, піразолініл, тетрагідропіримідиніл, дигідротриазоліл, тетрагідротриазоліл, дигідропіридил, тетрагідропіридил) і т.п...

- 45 "5- або 6-членна кільцева група" "5- або 6-членної кільцевої групи, що необов'язково має замісник(и)", для  $R^5$  необов'язково має від 1 до 5 (переважно, від 1 до 3) замісників у положеннях, придатних до заміщення.

Коли "5- або 6-членною кільцевою групою" є цикlopентеніл, циклогексеніл, феніл або 5- або 6-членна моноциклічна ароматична гетероциклічна група, приклади такого замісника включають

- 50 замісники, вибрані з  
 (1)  $C_{1-6}$  алкілу, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з атому галогену і ціано;  
 (2)  $C_{2-6}$  алкінілу; та

(3) вищезазначеної групи-замісників А. Коли присутні багаточисельні замісники, відповідні замісники можуть бути однаковими або відмінними.

- 55 Коли "5- або 6-членною кільцевою групою" є цикlopентил, циклогексил або 5- або 6-членна моноциклічна неароматична гетероциклічна група, приклади такого замісника включають замісники, вибрані з

- (1)  $C_{1-6}$  алкілу, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з атому галогену і ціано;  
 (2) оксо; та

(3) вищезазначеної групи-замісників А. Коли присутні багаточисельні замісники, відповідні замісники можуть бути однаковими або відмінними.

$R^5$  переважно означає

(1) феніл, що необов'язково має замісник(и), або

(2) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (зокрема, піразоліл, піридил), що необов'язково має замісник(и),

більш переважно,

(1) феніл, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(а) атому галогену (зокрема, атому хлору, атому броду),

(b)  $C_{1-6}$  алкілу (зокрема, метилу, ізопропілу, трет-бутилу), що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(i) атому галогену (зокрема, атому фтору), та

(ii) ціано,

(c)  $C_{1-6}$  алкокси (зокрема, метокси, ізопропокси, трет-бутокс), що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(i) атому галогену (зокрема, атому фтору), та

(ii) ціано,

(d)  $C_{3-8}$  циклоалкілу (зокрема, циклопропілу), що необов'язково має 1-3 ціано, та

(e)  $C_{2-6}$  алкінілу (зокрема, 1,1-диметилпроп-2-ін-1-ілу); або

(2) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (зокрема, піразоліл, піридил), що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(а) атому галогену (зокрема, атому броду),

(b)  $C_{1-6}$  алкілу (зокрема, метилу, трет-бутилу), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (зокрема, атом фтору),

(c)  $C_{3-8}$  циклоалкілу (зокрема, циклопропілу) та

(d) фенілу.

У формулі (I),  $R^6$  означає

(1) атом галогену,

(2) ціаногрупу,

(3) нітрогрупу,

(4) гідроксигрупу,

(5) карбоксигрупу,

(6)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонільну групу,

(7) аміногрупу,

(8) моно  $C_{1-6}$  алкіламіногрупу,

(9) ді  $C_{1-6}$  алкіламіногрупу або

(10)  $C_{1-6}$  алкільну групу, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(i) атому галогену,

(ii) ціаногрупи,

(iii) нітрогрупи,

(iv) гідроксигрупи,

(v) карбоксигрупи,

(vi)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонільної групи,

(vii) аміногрупи,

(viii) моно  $C_{1-6}$  алкіламіногрупи та

(ix) ді  $C_{1-6}$  алкіламіногрупи.

$R^6$  переважно означає

(1) атом галогену (зокрема, атом хлору),

(2) ціаногрупу,

(3) нітрогрупу,

(4) карбоксигрупу,

(5)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонільну групу (зокрема, метоксикарбоніл),

(6) аміногрупу,

(7) ді  $C_{1-6}$  алкіламіногрупу (зокрема, диметиламіно), або

(8)  $C_{1-6}$  алкільну групу (зокрема, метил), що необов'язково має 1-3 гідроксигруп.

$R^6$  є більш переважно ціаногрупою.

Сполука, де  $R^6$  є ціаногрупою, має високу інгібувальну активність по відношенню до Raf. Сполука, де  $R^6$  є ціаногрупою, має високу супресивну активність по відношенню до Raf "даунстрім" сигнального фосфорилування (MEK, ERK і т.п.) у клітинній системі.

У іншому втіленні, у формулі (I),  $R^6$  означає  $C_{1-6}$  алкоксигрупу.

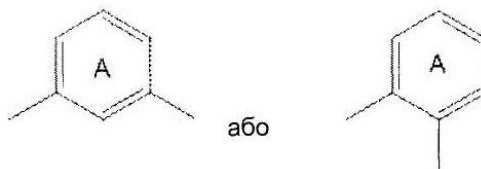
Конкретні переважні приклади сполуки (I) включають наступні:

Сполуку (A):

Сполуку формули (I), в якій

$R^1$  означає

- 5 (1)  $C_{1-6}$  алкільну групу (зокрема, метил), що необов'язково має замісник(и),  
 (2)  $C_{3-8}$  циклоалкільну групу (зокрема, циклопропіл), що необов'язково має замісник(и), або  
 (3) 3-8-членну (переважно, 5- або 6-членну) моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (зокрема, піперазиніл), що необов'язково має замісник(и);  
 X означає -O-, -NH- або -N(CH<sub>3</sub>)-;  
 10 Y означає



де кільце A є бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) замісники, вибрані з

- 15 (1)  $C_{1-6}$  алкілу (зокрема, метилу), та  
 (2) атому галогену (зокрема, атому фтору, атому хлору)  
 переважно бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) атоми галогену (зокрема, атом фтору, атом хлору);

Z означає

- 20 (1) -NR<sup>3</sup>CO-;  
 (2) -NR<sup>3</sup>CO-W<sup>1</sup>-;  
 (3) -NR<sup>3</sup>CONR<sup>4</sup>-; або  
 (4) -CONR<sup>3</sup>-

де кожний символ має значення, як визначено вище;

$R^5$  означає

- 25 (1) феніл, що необов'язково має замісник(и), або  
 (2) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (зокрема, піразоліл, піридил), що необов'язково має замісник(и);

$R^6$  означає

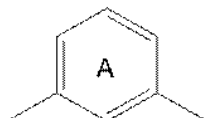
- 30 (1) атом галогену (зокрема, атом хлору),  
 (2) ціаногрупу,  
 (3) нітрогрупу,  
 (4) карбоксигрупу,  
 (5)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонільну групу (зокрема, метоксикарбоніл),  
 (6) аміногрупу,  
 35 (7) ді  $C_{1-6}$  алкіламіногрупу (зокрема, диметиламіно) або  
 (8)  $C_{1-6}$  алкільну групу (зокрема, метил), що необов'язково має 1-3 гідроксигрупи, або її сіль.

Сполуку (B):

Сполуку формули (I), в якій

$R^1$  означає

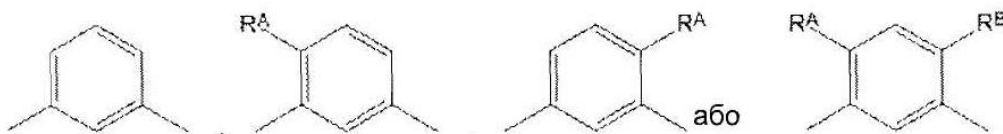
- 40 (1)  $C_{1-6}$  алкільну групу (зокрема, метил), що необов'язково має одну 3-8-членну (переважно, 5- або 6-членну) моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (зокрема, піперазиніл), що необов'язково має 1-3  $C_{1-6}$  алкільні групи (зокрема, метил); або  
 (2)  $C_{3-8}$  циклоалкільну групу (зокрема, циклопропіл);  
 X означає -O-;  
 45 Y означає



де кільце A є бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) замісники, вибрані з

- 50 (1)  $C_{1-6}$  алкілу (зокрема, метилу), та  
 (2) атому галогену (зокрема, атому фтору, атому хлору),  
 переважно, бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) атоми галогену (зокрема, атом фтору, атом хлору),

переважно,  
Y означає



де  $R^A$  і  $R^B$  кожний незалежно є атомом галогену (зокрема, атомом фтору, атомом хлору);

Z означає

(1)  $-NHCO-$ ;

(2)  $-NHCO-W^{1b}-$

де  $W^{1b}$  є  $C_{1-6}$  алкіленовою групою (зокрема,  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)_2-$ );

(3)  $-NHCONH-$ ; або

(4)  $-CONH-$ ;

$R^5$  означає

(1) феніл, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(a) атому галогену (зокрема, атому хлору, атому бром),

(b)  $C_{1-6}$  алкілу (зокрема, метилу, ізопропілу, трет-бутилу), що необов'язково має 1-3

замісники, вибрані з

(i) атому галогену (зокрема, атому фтору), та

(ii) ціано,

(c)  $C_{1-6}$  алкокси (зокрема, метокси, ізопропокси, трет-бутокс), що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(i) атому галогену (зокрема, атому фтору), та

(ii) ціано,

(d)  $C_{3-8}$  циклоалкілу, що необов'язково має 1-3 ціано (зокрема, циклопропіл), та

(e)  $C_{2-6}$  алкінілу (зокрема, 1,1-диметилпроп-2-ін-1-ілу); або

(2) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (зокрема, піразоліл,

піридил), що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

(a) атому галогену (зокрема, атому бром),

(b)  $C_{1-6}$  алкілу (зокрема, метилу, трет-бутилу), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (зокрема, атом фтору),

(c)  $C_{3-8}$  циклоалкілу (зокрема, циклопропілу) та

(d) фенілу;

$R^6$  означає

(1) атом галогену (зокрема, атом хлору),

(2) ціаногрупу,

(3) нітрогрупу,

(4) карбоксигрупу,

(5)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонільну групу (зокрема, метоксикарбоніл),

(6) аміногрупу,

(7) ді  $C_{1-6}$  алкіламіногрупу (зокрема, диметиламіно) або

(8)  $C_{1-6}$  алкільну групу (зокрема, метил), що необов'язково має 1-3 гідроксигрупи,

або її сіль.

Сполуку (C):

Сполуку формули (I), де

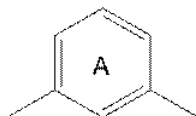
$R^1$  означає

(1)  $C_{1-6}$  алкільну групу (зокрема, метил), що необов'язково має одну 3-8-членну (переважно, 5- або 6-членну) моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (зокрема, піперазиніл), що необов'язково має 1-3  $C_{1-6}$  алкільні групи (зокрема, метил); або

(2)  $C_{3-8}$  циклоалкільну групу (зокрема, циклопропіл);

X означає  $-O-$ ;

Y означає

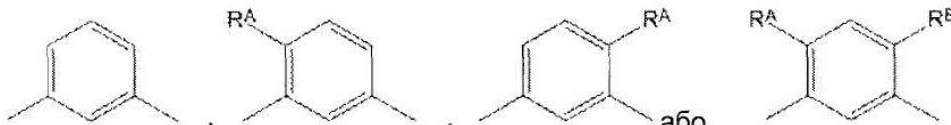


де кільце A є бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) замісники, вибрані з

(1)  $C_{1-6}$  алкілу (зокрема, метилу) та

(2) атому галогену (зокрема, атому фтору, атому хлору),

переважно, бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) атоми галогену (зокрема, атом фтору, атом хлору),  
переважно,  
Y означає



5

де  $R^A$  і  $R^B$  кожний незалежно є атомом галогену (зокрема, атомом фтору, атомом хлору);  
Z означає

- (1)  $-\text{NHCO}-$ ;
- (2)  $-\text{NHCO}-\text{CH}_2-$ ;
- (3)  $-\text{NHCONH}-$ ; або
- (4)  $-\text{CONH}-$ ;

10

$R^5$  означає

- (1) феніл, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з
- (а) атому галогену (зокрема, атому хлору, атому бром),

15

(b)  $\text{C}_{1-6}$  алкілу (зокрема, метилу, ізопропілу, трет-бутилу), що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

- (i) атому галогену (зокрема, атому фтору), та
- (ii) ціано,

20

(c)  $\text{C}_{1-6}$  алкокси (зокрема, метокси, ізопропокси, трет-бутокс), що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

- (i) атому галогену (зокрема, атому фтору), та
- (ii) ціано,
- (d)  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкілу (зокрема, циклопропілу), що необов'язково має 1-3 ціано, та
- (e)  $\text{C}_{2-6}$  алкінілу (зокрема, 1,1-диметилпроп-2-ін-1-ілу); або

25

(2) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (зокрема, піразоліл, піридил; особливо, піразоліл), що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

- (а) атому галогену (зокрема, атому бром),
- (b)  $\text{C}_{1-6}$  алкілу (зокрема, метилу, трет-бутилу), що необов'язково має 1-3 атоми галогену (зокрема, атом фтору),

30

- (c)  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкілу (зокрема, циклопропілу) та
- (d) фенілу;

$R^6$  означає

- (1) атом галогену (зокрема, атом хлору),
- (2) ціаногрупу,
- (3) нітрогрупу,
- (4) карбоксигрупу,
- (5)  $\text{C}_{1-6}$  алкоксикарбонільну групу (зокрема, метоксикарбоніл),
- (6) аміногрупу,
- (7) ді  $\text{C}_{1-6}$  алкіламіногрупу (зокрема, диметиламіно) або

35

- (8)  $\text{C}_{1-6}$  алкільну групу (зокрема, метил), що необов'язково має 1-3 гідроксигрупи, або її сіль.

40

Сполуку (D):

Сполуку формули (I) в якій

$R^1$  означає

45

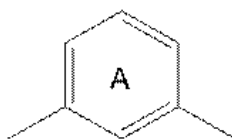
(1)  $\text{C}_{1-6}$  алкільну групу (зокрема, метил), що необов'язково має одну 3-8-членну (переважно, 5- або 6-членну) моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу (зокрема, піперазиніл), що необов'язково має 1-3  $\text{C}_{1-6}$  алкільні групи (зокрема, метил); або

- (2)  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкільну групу (зокрема, циклопропіл);

X означає  $-\text{O}-$ ;

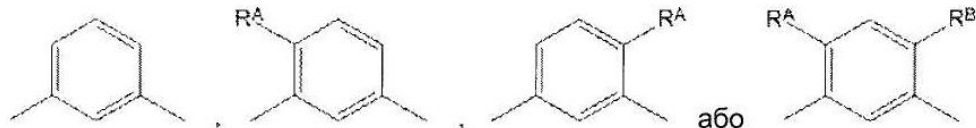
50

Y означає



де кільце A є бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) замісники вибрані з

(1) C<sub>1-6</sub> алкілу (зокрема, метилу), та  
 (2) атому галогену (зокрема, атому фтору, атому хлору)  
 переважно, бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 (переважно, 1 або 2) атоми  
 галогену (зокрема, атом фтору, атом хлору),  
 переважно,  
 Y означає



де R<sup>A</sup> і R<sup>B</sup> кожний незалежно є атомом галогену (зокрема, атомом фтору, атомом хлору);  
 Z означає

- (1) -NHCO-;
  - (2) -NHCO-CH<sub>2</sub>-;
  - (3) -NHCONH-; або
  - (4) -CONH-;
- R<sup>5</sup> означає

(1) феніл, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з  
 (a) атому галогену (зокрема, атому хлору, атому бром),  
 (b) C<sub>1-6</sub> алкілу (зокрема, метилу, ізопропілу, трет-бутилу), що необов'язково має 1-3  
 замісники, вибрані з

- (i) атому галогену (зокрема, атому фтору), та
- (ii) ціано,

(c) C<sub>1-6</sub> алкокси (зокрема, метокси, ізопропокси, трет-бутокси), що необов'язково має 1-3  
 замісники, вибрані з

- (i) атому галогену (зокрема, атому фтору), та
- (ii) ціано,

- (d) C<sub>3-8</sub> циклоалкілу (зокрема, циклопропілу), що необов'язково має 1-3 ціано, та
- (e) C<sub>2-6</sub> алкінілу (зокрема, 1,1-диметилпроп-2-ін-1-ілу); або

(2) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу (зокрема, піразоліл,  
 піридил; особливо, піразоліл), що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з

- (a) атому галогену (зокрема, атому бром),

(b) C<sub>1-6</sub> алкілу (зокрема, метилу, трет-бутилу), що необов'язково має 1-3 атоми галогену  
 (зокрема, атом фтору),

- (c) C<sub>3-8</sub> циклоалкілу (зокрема, циклопропілу) та
- (d) фенілу;

R<sup>6</sup> означає ціаногрупу,  
 або її сіль.

Сполуку (E):

2-хлор-N-[3-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)феніл]-3-(1-  
 ціано-1-метилетил)бензамід (Приклад 3),

N-{7-ціано-6-[4-фтор-3-({4-(трифторметил)феніл}карбамоїл)аміно)фенокс]-1,3-бензотіазол-  
 2-іл}циклопропанкарбоксамід (Приклад 32),

N-{7-ціано-6-[3-({3-(трифторметил)феніл}ацетил)аміно)фенокс]-1,3-бензотіазол-2-  
 іл}циклопропанкарбоксамід (Приклад 50),

N-{7-ціано-6-[3-({6-(трифторметил)піридин-3-іл}карбамоїл)аміно)фенокс]-1,3-бензотіазол-2-  
 іл}циклопропанкарбоксамід (Приклад 51),

N-{7-ціано-6-[4-фтор-3-({3-(трифторметил)феніл}ацетил)аміно)фенокс]-1,3-бензотіазол-2-  
 іл}циклопропанкарбоксамід (Приклад 53),

або її сіль.

Сполуку (F):

2-хлор-N-[3-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)феніл]-3-(1-  
 ціано-1-метилетил)бензамід (Приклад 3),

N-{7-ціано-6-[4-фтор-3-({4-(трифторметил)феніл}карбамоїл)аміно)фенокс]-1,3-бензотіазол-  
 2-іл}циклопропанкарбоксамід (Приклад 32),

N-{7-ціано-6-[3-({3-(трифторметил)феніл}ацетил)аміно)фенокс]-1,3-бензотіазол-2-  
 іл}циклопропанкарбоксамід (Приклад 50),

N-{7-ціано-6-[3-({6-(трифторметил)піридин-3-іл}карбамоїл)аміно)фенокс]-1,3-бензотіазол-2-  
 іл}циклопропанкарбоксамід (Приклад 51),

N-{7-ціано-6-[4-фтор-3-({[3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід (Приклад 53).

Коли сполука (I) є сіллю, приклади такої солі включають сіль металу, амонієву сіль, сіль з органічною основою, сіль з неорганічною основою, сіль з органічною кислотою, сіль з основною або кислотою амінокислотою і т.п... Переважні приклади солі металу включають сіль лужного металу, таку як сіль натрію, сіль калію і т.п.; сіль лужноземельного металу, таку як сіль кальцію, сіль магнію, сіль барію і т.п.; сіль алюмінію і т.п... Переважні приклади солі з органічною основою включають сіль з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, 2,6-лутидином, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, циклогексиламіном, дициклогексиламіном, N,N'-дибензилетилендіаміном і т.п... Переважні приклади солі з неорганічною кислотою включають сіль з хлорводневою кислотою, бромводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою і т.п... Переважні приклади солі з органічною кислотою включають сіль з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фталевою кислотою, фумаровою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, метансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою і т.п... Переважні приклади солі з основною амінокислотою включають сіль з аргініном, лізином, орнітином і т.п., і переважні приклади солі з кислотою амінокислотою включають сіль з аспартовою кислотою, глютаміною кислотою і т.п...

Серед них, перевага надається фармацевтично прийнятній солі. Наприклад, коли сполука має кислотну функціональну групу, можуть бути зазначені: неорганічна сіль, така як сіль лужного металу (наприклад, сіль натрію, сіль калію тощо), сіль лужноземельного металу (наприклад, сіль кальцію, сіль магнію тощо) і т.п., амонієва сіль тощо, і коли сполука має основну функціональну групу, наприклад, сіль з неорганічною кислотою, такою як хлорводнева кислота, бромводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота і т.п., або сіль з органічною кислотою, такою як оцтова кислота, фталева кислота, фумарова кислота, щавлева кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота і т.п...

Способи одержання сполуки (I) описані нижче.

У наступних реакціях, кожна з сполук і синтетичних проміжних сполук, використовуваних як вихідні матеріали, може бути сіллю. Приклади такої солі включають такі приклади, як солі для сполуки (I).

У наступних реакціях, одержаний продукт може використовуватись як реакційна суміш або неочищений продукт для наступної реакції. Альтернативно, він може бути виділений з реакційної суміші за допомогою засобів розділення відомих *per se* (наприклад, перекристалізація, відгонка, хроматографія) і використаний для наступної реакції.

У наступних реакціях, якщо не зазначено інакше, здійснюються реакція алкілювання, гідроліз, реакція амінування, реакція амідування, реакція естерифікації, реакція етерифікації, реакція оксидування, реакція відновлення, реакція ацилювання, реакція уреювання, реакція зв'язування арилу і т.п. згідно з способами відомими *per se* (наприклад, спосіб описаний у ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2 видання, ACADEMIC PRESS, INC., 1989; спосіб описаний у Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989) і т.п...

У наступних реакціях, внутрішньомолекулярна функціональна група, одержаної сполуки може також бути перетворена на цільову функціональну групу за допомогою комбінованих хімічних реакцій, відомих *per se*. Приклади таких хімічних реакцій включають реакцію алкілювання, гідроліз, реакцію амінування, реакцію амідування, реакцію естерифікації, реакцію етерифікації, реакцію оксидування, реакцію відновлення, реакцію ацилювання, реакцію уреювання, реакцію зв'язування арилу, зняття захисту і т.п...

У наступних реакціях, коли вихідний матеріал, сполука або синтетична проміжна сполука має аміногрупу, карбоксильну групу, гідроксигрупу, карбонільну групу або меркаптогрупу як замісник, захисна група, загалом використовувана у хімії пептидів і т.п., може бути введена у ці групи, і цільова сполука може бути одержана шляхом видалення захисної групи, при необхідності, після реакції.

Приклади аміно-захисних груп включають формільну групу, C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільну групу, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонільну групу, бензоїльну групу, C<sub>7-10</sub> аралкілкарбонільну групу (наприклад, бензилкарбоніл), C<sub>7-14</sub> аралкілоксикарбонільну групу (наприклад, бензилоксикарбоніл, 9-фторенілметоксикарбоніл), тритильну групу, фталоїльну групу, N, N-диметиламінометиленову групу, заміщену силільну групу (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдїетилсиліл), C<sub>2-6</sub> алкенільну групу (наприклад, 1-аліл) і

т.п... Ці групи необов'язково мають 1-3 замісники, вибрані з атому галогену,  $C_{1-6}$  алкоксигрупи та нітрогрупи.

Приклади карбоксильних захисних груп включають  $C_{1-6}$  алкільну групу,  $C_{7-10}$  аралкільну групу (наприклад, бензил), фенільну групу, тритильну групу, заміщену силільну групу (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіетилсиліл),  $C_{2-6}$  алкенільну групу (наприклад, 1-аліл) і т.п... Ці групи необов'язково мають 1-3 замісники, вибрані з атому галогену,  $C_{1-6}$  алкоксигрупи та нітрогрупи.

Приклади гідрокси-захисних груп включають  $C_{1-6}$  алкільну групу, фенільну групу, тритильну групу,  $C_{7-10}$  аралкільну групу (наприклад, бензил), формільну групу,  $C_{1-6}$  алкілкарбонільну групу, бензоїльну групу,  $C_{7-10}$  аралкілкарбонільну групу (наприклад, бензилкарбоніл), 2-тетрагідропіранільну групу, 2-тетрагідрофуранільну групу, заміщену силільну групу (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіетилсиліл),  $C_{2-6}$  алкенільну групу (наприклад, 1-аліл) і т.п... Ці групи необов'язково мають 1-3 замісники, вибрані з атому галогену,  $C_{1-6}$  алкільної групи,  $C_{1-6}$  алкоксигрупи та нітрогрупи.

Приклади карбонільних захисних груп включають циклічний ацеталь (наприклад, 1,3-діоксан), нециклічний ацеталь (наприклад, ді- $C_{1-6}$  алкілацеталь) і т.п...

Приклади меркапто-захисних груп включають  $C_{1-6}$  алкільну групу, фенільну групу, тритильну групу,  $C_{7-10}$  аралкільну групу (наприклад, бензил),  $C_{1-6}$  алкілкарбонільну групу, бензоїльну групу,  $C_{7-10}$  аралкілкарбонільну групу (наприклад, бензилкарбоніл),  $C_{1-6}$  алкоксикарбонільну групу,  $C_{6-14}$  арилоксикарбонільну групу (наприклад, фенілоксикарбоніл),  $C_{7-14}$  аралкілоксикарбонільну групу (наприклад, бензілоксикарбоніл, 9-фторенілметоксикарбоніл), 2-тетрагідропіранільну групу, моно  $C_{1-6}$  алкіламінокарбонільну групу (наприклад, метиламінокарбоніл, етиламінокарбоніл) і т.п... Ці групи необов'язково мають 1-3 замісники, вибрані з атому галогену,  $C_{1-6}$  алкільної групи,  $C_{1-6}$  алкоксигрупи та нітрогрупи.

Зазначені вище захисні групи можуть бути видалені за допомогою способу зняття захисту, відомого *per se* (наприклад, способу, описаного у *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley i Sons (1980)).

Скорочення, що використовуються у наступних реакціях пояснюються нижче.

Приклади "галогенованих вуглеводнів" як розчинника включають дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлоретан і т.п...

Приклади "ароматичних вуглеводнів" як розчинника включають бензол, толуол, ксилол і т.п...

Приклади "спиртів" як розчинника включають метанол, етанол, ізопропанол, т-бутанол, фенол і т.п...

Приклади "етерів" як розчинника включають діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан і т.п...

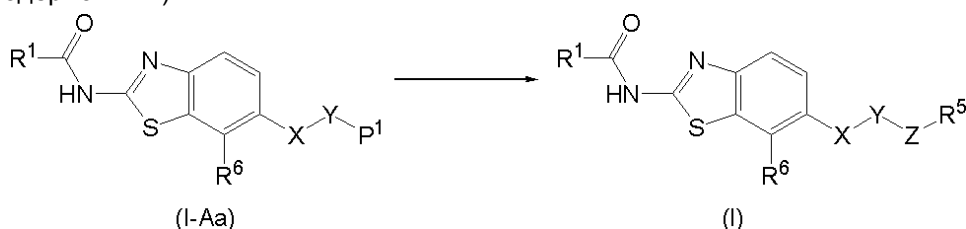
У наступних реакціях, основа означає неорганічну основу або органічну основу. Приклади такої основи включають гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, карбонат цезію, триетиламін, N-етилдіізопропіламін, піридин, N,N-диметиламінопіридин, метоксид натрію, етоксид натрію, т-бутоксид калію, гідрид натрію, амід натрію, діазабіциклоундецен (ДБУ) і т.п...

У наступних реакціях, приклади амонієвої солі включають гідрохлорид піридину, гідробромід піридину, п-толуолсульфонат піридину, гідрохлорид хіноліну, ізогідрохлорид хіноліну, гідрохлорид піримідину, гідрохлорид піразину, гідрохлорид триазину, гідрохлорид триметиламіну, гідрохлорид триетиламіну, гідрохлорид N-етилдіізопропіламіну і т.п...

У наступних реакціях, приклади паладієвого комплексу включають ацетат паладію, хлорид паладію, тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0) і т.п...

У наступних реакціях, приклади фосфінового ліганду включають трифенілфосфін, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (BINAP), дициклогексил(2'',4'',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін (X-фос) і т.п...

(Спосіб одержання 1)



де  $P^1$  є функціональною групою, здатною перетворюватися на  $-Z-R^5$ , такої як  $-NHR^3$  і т.п., та інші символи, кожний з яких має значення, як визначено вище.

У сполуці (I), сполука, де Z означає групу вибрану з

- (1)  $-\text{NR}^3\text{CO}-$ ,
- (2)  $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-$ ,
- (3)  $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{O}-$ ,
- (4)  $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{O}-\text{W}^2-$ ,
- (5)  $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{S}-$ ,
- (6)  $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{NR}^4-$ ,
- (7)  $-\text{NR}^3\text{COO}-$  та
- (8)  $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{CO}-$

може бути одержана шляхом піддавання, наприклад, сполуки (I-Aa), де  $\text{P}^1$  означає  $-\text{NHR}^3$ , реакції перетворення, такий як ацилювання, відомий *per se* і т.п...

Реакція ацилювання може бути здійснена шляхом взаємодії сполуки (I-Aa) з карбоною кислотою, естером або реакційноздатною похідною (наприклад, галоїдангідридом, ангідридом кислоти, активним естером, імідазолідом кислоти і т.п.), що відповідають  $-\text{Z}-\text{R}^5$  фрагменту сполуки (I).

Кількість використовуваної карбонової кислоти, естеру або реакційноздатної похідної загалом складає 1-10 еквівалентів відносно 1 еквівалента сполуки (I-Aa).

Ця реакція може бути здійснена у присутності основи, при необхідності.

Кількість використовуваної основи загалом складає 1-10 еквівалентів відносно 1 еквівалента сполуки (I-Aa).

Крім того, ця реакція може бути здійснена у присутності конденсувального агента, при необхідності. Приклади такого конденсувального агента включають карбодіімідний конденсувальний реактив (наприклад, дициклогексилкарбодіімід, діізопропілкарбодіімід, 1-етил-3-диметиламінопропілкарбодіімід і його гідрохлорид), конденсувальний реактив фосфорної кислоти (наприклад, діетилціанофосфат, дифенілфосфорилазид), N,N'-карбонілдіімідазол, 2-хлор-1,3-диметилімідазолу тетрафторборат, гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію і т. п...

Кількість використовуваного конденсувального агента загалом складає 0,1-10 еквівалентів відносно 1 еквівалента сполуки (I-Aa).

Для цієї реакції, при необхідності, може використовуватись конденсувальний каталізатор (наприклад, 1-гідрокси-7-азабензотриазол, 1-гідроксибензотриазол, N-гідроксисукцинімід, N-гідроксифталімід).

Кількість використовуваного конденсувального каталізатора складає 0,1-10 еквівалентів відносно 1 еквівалента сполуки (I-Aa).

Крім того, ця реакція, при необхідності, може бути здійснена у розчиннику. Приклади такого розчинника включають галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, етери, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, піридин, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід і т.п...

Температура реакції загалом складає  $-30$ - $120^\circ\text{C}$ , переважно  $0$ - $100^\circ\text{C}$ .

Час реакції загалом складає 0,1-30 годин.

Використовувана як вихідний матеріал Сполука (I-Aa) може бути одержана за допомогою наведеного нижче способу.

Карбонова кислота, естер або реакційноздатна похідна, що відповідають  $-\text{Z}-\text{R}^5$  фрагменту сполуки (I) можуть бути доступними у продажу або можуть бути одержані за допомогою способу, відомого *per se*.

У сполуці (I), сполука, де Z означає групу вибрану з

- (1)  $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$ ,
- (2)  $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1-$  та
- (3)  $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1-\text{O}-$

може бути одержана шляхом піддавання, наприклад, сполуки (I-Aa), де  $\text{P}^1$  означає  $-\text{NHR}^3$ , реакції перетворення, такий як уреювання, відомої *per se* і т.п...

Ця реакція може бути здійснена шляхом взаємодії сполуки (I-Aa) з реакційноздатною похідною, що відповідає  $-\text{Z}-\text{R}^5$  фрагменту сполуки (I), такою як ізоціанат, карбамоїлхлорид, трихлоретилкарбамат і т.п...

Кількість використовуваної реакційноздатної похідної загалом складає 1-10 еквівалентів відносно 1 еквівалента сполуки (I-Aa).

Ця реакція може бути здійснена у присутності основи, при необхідності.

Кількість використовуваної основи загалом складає 1-10 еквівалентів відносно 1 еквівалента сполуки (I-Aa).

Крім того, ця реакція, при необхідності, може бути здійснена у розчиннику. Приклади такого розчинника включають ті типові приклади, що наведені вище для реакції ацилювання.

Температура реакції загалом складає  $-30-100^{\circ}\text{C}$ .

Час реакції загалом складає 0,1-30 годин.

5 Використовувана як вихідний матеріал реакційноздатна похідна, що відповідає  $-Z-R^5$  фрагменту сполуки (I), може бути доступною у продажу або може бути одержана за допомогою способу, відомого *per se*.

Крім того, сполука (I) може бути одержана, наприклад, шляхом перетворення сполуки (I-Aa), де  $P^1$  означає  $-NHR^3$ , на реакційноздатну проміжну сполуку, таку як карбамоїлхлорид, карбамоїлімідазолід і т.п., використовуючи карбонілювальний агент, такий як трифосген, карбодіімідазол і т.п., і взаємодії реакційноздатної проміжної сполуки з аміном, що відповідає  $-Z-R^5$  фрагменту сполуки (I).

Кількість використовуваного карбонілювального агента загалом складає 1-5 еквівалентів відносно 1 еквівалента сполуки (I-Aa).

15 Кількість використовуваного аміну загалом складає 1-10 еквівалентів відносно 1 еквівалента сполуки (I-Aa).

Ця реакція може бути здійснена у присутності основи, при необхідності.

Кількість використовуваної основи загалом складає 1-10 еквівалентів відносно 1 еквівалента сполуки (I-Aa).

20 Крім того, ця реакція, при необхідності, може бути здійснена у розчиннику. Приклади такого розчинника включають ті типові приклади, що наведені вище для реакції ацилювання.

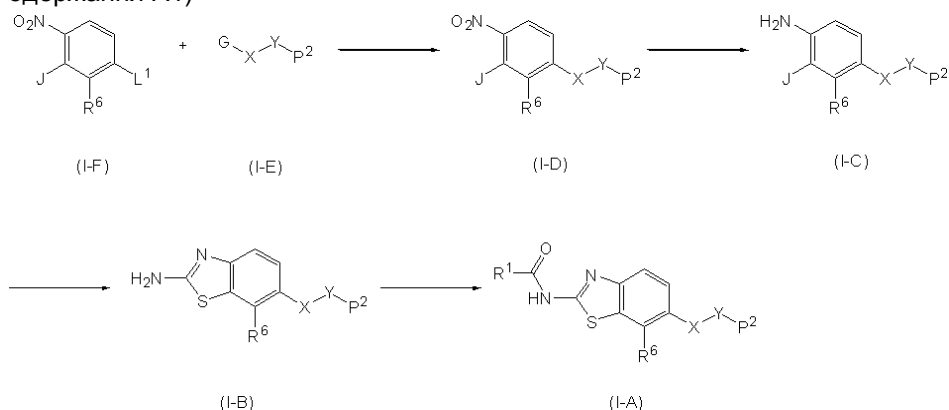
Температура реакції загалом складає  $-30-100^{\circ}\text{C}$ .

Час реакції загалом складає 0,1-30 годин.

25 Використовуваний як вихідний матеріал амін, що відповідає  $-Z-R^5$  фрагменту сполуки (I), може бути доступним у продажу або може бути одержаний за допомогою способу, відомого *per se*.

Сполука (I) і сполука (I-Aa) можуть бути одержані згідно з Способом одержання A1, A2, B або C, що використовуються для одержання наступної сполуки (I-A).

(Спосіб одержання A1)



30 де  $L^1$  означає групу, що відходить; G означає атом водню або атом металу (наприклад, лужних металів, таких як літій, натрій, калій, цезій і т.п.; лужноземельних металів, таких як магній, кальцій і т.п.);  $P^2$  означає  $-Z-R^5$  або  $-P^1$ ; J означає атом водню,  $-SR^7$  або  $-SCN$ ;  $R^6$  означає атом водню або меркапто-захисну групу (наприклад, метил, фенол, бензил, т-бутил) та інші символи, кожний з яких має значення, як визначено вище.

35 Приклади групи, що відходить, для  $L^1$  включають

(1) атом галогену (наприклад, фтору, хлору, бром, йоду);

(2) групу, представлену формулою:  $-S(O)_kR^8$ , де k дорівнює цілому числу 0, 1 або 2;  $R^8$  означає  $C_{1-4}$  алкільну групу (наприклад, метил, етил, пропіл, трет-бутил),  $C_{6-10}$  арильну групу (наприклад, бензил, фенол, толіл) і т.п.; або

(3) групу, представлену формулою:  $-OR^8$ , де  $R^8$  має значення, як визначено вище, і т.п...

Сполука (I-A) може бути одержана шляхом піддавання сполуки (I-B) реакції перетворення функціональної групи, відомої *per se*.

45 Наприклад, сполуку (I-B) піддають реакції ацилювання, відомій *per se*, використовуючи карбонову кислоту, представлену формулою:  $R^1-COOH$  або її реакційноздатну похідну (наприклад, галогіданглід, ангідрид кислоти, активний естер, імідазолід кислоти і т.п.) і одержану сполуку, при необхідності, піддають реакції перетворення функціональної групи, відомої *per se*, в результаті чого, може бути одержана сполука (I-A).

Реакція ацилювання може бути здійснена тим самим чином, що наведено вище у Спосібі одержання 1.

Карбонова кислота, представлена  $R^1\text{-COOH}$  та її реакційноздатна похідна можуть бути одержані за допомогою способу, відомого *per se*.

5 Сполука (I-B) може бути одержана зі сполуки (I-C).

Наприклад, сполуку (I-C), де J означає  $\text{-SR}^7$ , піддають зняттю захисту, відомому *per se*, для перетворення J на  $\text{-SH}$ , та взаємодії з бромціаном або 1,1-ді-1H-імідазол-1-ілметаніміном, в результаті чого, може бути одержана сполука (I-B).

10 Кількість використовуваних бромціану або 1,1-ді-1H-імідазол-1-ілметаніміну загалом складає 1-10 еквівалентів, переважно 1-5 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-C).

Цю реакцію переважно здійснюють у розчиннику. Приклади такого розчинника включають галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, воду або суміш цих розчинників і т.п...

15 Крім того, ця реакція може також бути здійснена у присутності основи.

Кількість використовуваної основи загалом складає 0,1-10 еквівалентів, переважно 0,1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-C).

20 Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно при  $-78\text{-}20^\circ\text{C}$ , переважно приблизно при  $-10\text{-}10^\circ\text{C}$ ), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно при  $40\text{-}200^\circ\text{C}$ , переважно приблизно при  $40\text{-}160^\circ\text{C}$ ).

Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

Крім того, сполука (I-B) може також бути одержана шляхом взаємодії сполуки (I-C), де J означає  $\text{-SCN}$ , з кислотою у розчиннику.

25 Приклади кислоти включають хлорводневу кислоту, оцтову кислоту, сірчану кислоту і т.п...

Кількість кислоти або в деяких випадках кількість розчинника, що використовуються, складає 1-10 еквівалентів, переважно 1-5 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-C).

30 Як розчинник можуть використовуватись, наприклад, галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода, оцтова кислота або суміш цих розчинників і т.п...

Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно  $-78\text{-}20^\circ\text{C}$ , переважно приблизно  $-10\text{-}10^\circ\text{C}$ ), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно  $40\text{-}200^\circ\text{C}$ , переважно приблизно  $40\text{-}160^\circ\text{C}$ ).

35 Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

40 Крім того, сполука (I-B) може також бути одержана шляхом взаємодії сполуки (I-C), де J означає атом водню, з тіоціанатом калію, тіоціанатом натрію або тіоціанатом амонію і бромом. У цьому випадку,  $R^6$  є переважно електронноакцепторним замісником, таким як ціаногрупа, нітрогрупа, алкоксикарбонільна група і т.п...

Кількість тіоціанату калію, тіоціанату натрію або тіоціанату амонію, використовуваних у цій реакції загалом складає, 1-10 еквівалентів, переважно 1-5 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-C).

45 Кількість використовуваного броду загалом складає 1-5 еквівалентів, переважно 1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-C).

50 Цю реакцію переважно здійснюють у розчиннику. Як такий розчинник можуть використовуватись, наприклад, галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода, оцтова кислота або суміш цих розчинників і т.п...

Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно  $-78\text{-}20^\circ\text{C}$ , переважно приблизно  $-10\text{-}10^\circ\text{C}$ ), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно  $40\text{-}200^\circ\text{C}$ , переважно приблизно  $40\text{-}160^\circ\text{C}$ ).

55 Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

Альтернативно, сполука (I-B) може також бути одержана шляхом піддавання сполуки (I-D) реакції відновлення, відомої *per se*.

Наприклад, сполука (I-B) може бути безпосередньо одержана шляхом піддавання сполуки (I-D), де J означає  $\text{-SCN}$ , реакції відновлення, не удаючись до сполуки (I-C), де J означає  $\text{-SCN}$ .

Крім того, сполука (I-B) може також бути одержана шляхом взаємодії сполуки (I-D), де J означає  $-\text{SCN}$ , з відновленим залізом у присутності кислоти.

Приклади кислоти включають хлорводневу кислоту, оцтову кислоту, сірчану кислоту і т.п...

Кількість кислоти або в деяких випадках кількість розчинника, що використовуються, складає 1-20 еквівалентів, переважно 1-10 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-D).

Кількість використовуваного в цій реакції відновленого заліза складає 1-10 еквівалентів, переважно 1-5 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-D).

Цю реакцію переважно здійснюють у розчиннику. Як такий розчинник можуть використовуватись, наприклад, галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода, оцтова кислота або суміш цих розчинників і т.п...

Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно  $-78-20^{\circ}\text{C}$ , переважно приблизно  $-10-10^{\circ}\text{C}$ ), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно  $40-200^{\circ}\text{C}$ , переважно приблизно  $40-160^{\circ}\text{C}$ ).

Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

Сполука (I-D) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки (I-E) з сполукою (I-F).

У сполуці (I-E), G, головним чином, є атомом водню, але може бути атомом металу.

Кількість використовуваної сполуки (I-E) загалом складає, 1-5 еквівалентів, переважно 1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-F).

Цю реакцію переважно здійснюють у розчиннику. Приклади такого розчинника включають галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода або суміш цих розчинників і т.п...

Крім того, для цієї реакції можуть використовуватись основа або амонієва сіль.

Кількість використовуваної основи або амонієвої солі загалом складає 1-10 еквівалентів, переважно 1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-F).

Крім того, для цієї реакції як каталізатор можуть використовуватись паладієвий комплекс або фосфіновий ліганд.

Кількість використовуваного паладієвого комплексу загалом складає 0,05-10 еквівалентів, переважно 0,05-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-F).

Кількість використовуваного фосфінового ліганду загалом складає 0,1-20 еквівалентів, переважно 0,1-4 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-F).

Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно  $-78-20^{\circ}\text{C}$ , переважно приблизно  $-10-10^{\circ}\text{C}$ ), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно  $40-200^{\circ}\text{C}$ , переважно приблизно  $40-160^{\circ}\text{C}$ ).

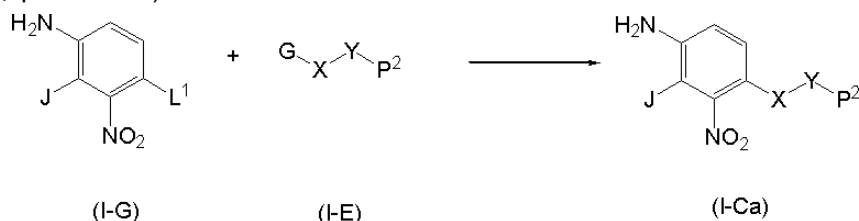
Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

Крім того, ця реакція може бути здійснена при мікрохвильовому випромінюванні.

Сполука (I-E), використовувана як вихідний матеріал для цієї реакції, може бути доступною у продажу або може бути одержана за допомогою засобів, відомих per se.

Крім того, сполука (I-F) може бути доступною у продажу або може бути одержана за допомогою засобів, відомих per se.

(Спосіб одержання A2)



де кожний символ має значення, як визначено вище.

Сполука (I-Ca) може також бути одержана шляхом взаємодії сполуки (I-E) з сполукою (I-G).

Кількість сполуки (I-E) загалом складає, 1-5 еквівалентів, переважно 1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-G).

Цю реакцію переважно здійснюють у розчиннику. Приклади такого розчинника включають галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, воду або суміш цих розчинників і т.п...

Крім того, для цієї реакції можуть використовуватись основа або амонієва сіль.

Кількість використовуваних основи або амонієвої солі загалом складає 1-10 еквівалентів, переважно 1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-G).

Крім того, як каталізатор для цієї реакції можуть використовуватись паладієвий комплекс або фосфіновий ліганд.

Кількість використовуваного паладієвого комплексу загалом складає 0,05-10 еквівалентів, переважно 0,05-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-G).

Кількість використовуваного фосфінового ліганду загалом складає 0,1-20 еквівалентів, переважно 0,1-4 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-G).

Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно -78-20°C, переважно приблизно -10-10°C), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно 40-200°C, переважно приблизно 40-160°C).

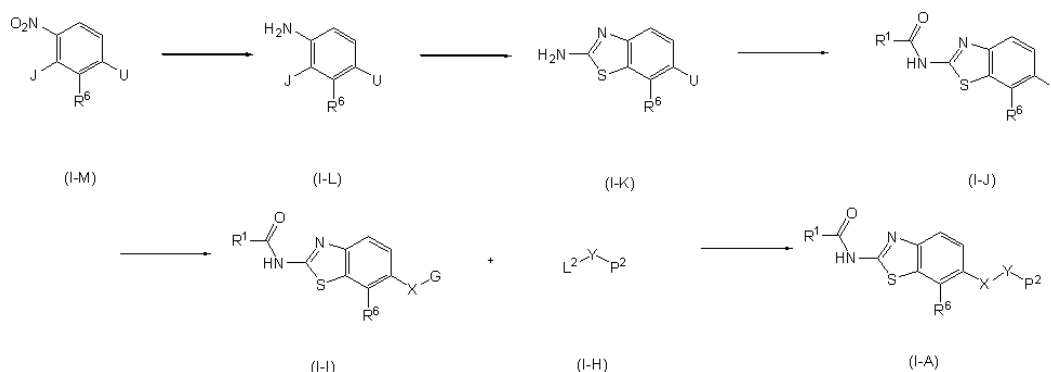
Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

Крім того, ця реакція може бути здійснена при мікрохвильовому випромінюванні.

Сполука (I-E), використовувана як вихідний матеріал для цієї реакції, може бути доступною у продажу або може бути одержана за допомогою засобів, відомих per se.

Крім того, сполука (I-G) може бути доступною у продажу або може бути одержана за допомогою засобів, відомих per se.

(Спосіб одержання B)



де  $L^2$  означає групу, що відходить; U означає -X-G або функціональну групу, здатну перетворюватись на -X-G (наприклад,  $-NO_2$ ,  $-OR^9$  ( $R^9$  означає  $C_{1-4}$  алкільну групу (наприклад, метил, етил, пропіл, трет-бутил),  $C_{6-10}$  арильну групу (наприклад, феніл, толіл), або  $C_{7-10}$  аралкільну групу (наприклад, бензил)); та інші символи, кожний з яких має значення, як визначено вище.

Сполука (I-A) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки (I-I) з сполукою (I-H).

У сполуці (I-H), як група, що відходить, для  $L^2$ , можуть використовуватись ті, що подібні до визначеної вище групи, що відходить, для  $L^1$ .

У сполуці (I-I), G, головним чином, є атомом водню, але може бути атомом металу.

Кількість сполуки (I-I) загалом складає, 1-5 еквівалентів, переважно 1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-H).

Цю реакцію переважно здійснюють у розчиннику. Приклади такого розчинника включають галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, воду або суміш цих розчинників і т.п...

Крім того, для цієї реакції може використовуватись основа або амонієва сіль.

Кількість використовуваної основи або амонієвої солі загалом складає 1-10 еквівалентів, переважно 1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-H).

Крім того, як каталізатор для цієї реакції можуть використовуватись паладієвий комплекс або фосфіновий ліганд.

Кількість використовуваного паладієвого комплексу загалом складає 0,05-10 еквівалентів, переважно 0,05-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-H).

Кількість використовуваного фосфінового ліганду загалом складає 0,1-20 еквівалентів, переважно 0,1-4 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-H).

Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно -78-20°C, переважно приблизно -10-10°C), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно 40-200°C, переважно приблизно 40-160°C).

Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

Крім того, ця реакція може бути здійснена при мікрохвильовому випромінюванні.

Сполука (I-H), використовувана як вихідний матеріал для цієї реакції, може бути доступною у продажу або може бути одержана за допомогою засобів, відомих per se.

Сполука (I-I) може бути одержана шляхом піддавання U сполуки (I-J) реакції перетворення функціональної групи, відомої per se.

Наприклад, сполука (I-I), де -X-G означає -NH<sub>2</sub>, може бути одержана зі сполуки (I-J), де U означає -NO<sub>2</sub>, за допомогою реакції відновлення, відомої per se. Крім того, шляхом піддавання цієї сполуки реакції відновного амінування, відомої per se, реакції зв'язування, відомої per se, використовуючи паладієвий каталізатор і т.п., метильна група або аміно-захисна група (наприклад, бензил, т-бутил) може бути введена у -NH<sub>2</sub> фрагмент, представлений -X-G.

Альтернативно, сполуку (I-J), де U означає -OR<sup>9</sup>, піддають зняттю захисту, відомому per se, одержуючи сполуку (I-I), де -X-G означає -OH.

Сполука (I-J), використовувана як вихідний матеріал, може бути одержана за допомогою способу, відомого per se.

Наприклад, сполука (I-J) може бути одержана шляхом піддавання сполуки (I-K) і карбонової кислоти, представленої формулою: R<sup>1</sup>-COOH, або її реакційноздатної похідної реакції ацилювання, відомої per se, тим самим чином, що наведено вище у Способі одержання A1.

Сполука (I-K), використовувана як вихідний матеріал, може бути одержана за допомогою засобів, відомих per se.

Наприклад, сполука (I-K) може бути одержана зі сполуки (I-L).

Наприклад, сполуку (I-L), де J означає -SR<sup>7</sup>, (R<sup>7</sup> має значення, як визначено вище) піддають зняттю захисту, відомому per se, перетворюючи J на -SH, та взаємодії з бромціаном або 1,1-ді-1H-імідазол-1-ілметаніміном, одержуючи сполуку (I-K).

Кількість бромціану або 1,1-ді-1H-імідазол-1-ілметаніміну загалом складає, 1-10 еквівалентів, переважно 1-5 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-L).

Цю реакцію переважно здійснюють у розчиннику. Приклади такого розчинника включають галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, воду або суміш цих розчинників і т.п...

Крім того, ця реакція може також бути здійснена у присутності основи.

Кількість використовуваної основи загалом складає 0,1-10 еквівалентів, переважно 0,1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-L).

Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно -78-20°C, переважно приблизно -10-10°C), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно 40-200°C, переважно приблизно 40-160°C).

Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

Крім того, сполука (I-K) може також бути одержана шляхом взаємодії сполуки (I-L), де J означає -SCN, з кислотою у розчиннику.

Приклади кислоти включають хлорводневу кислоту, оцтову кислоту, сірчану кислоту і т.п...

Кількість використовуваних кислоти або в деяких випадках кількість розчинника складає 1-10 еквівалентів, переважно 1-5 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-L).

Як розчинник можуть використовуватись, наприклад, галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода, оцтова кислота або суміш цих розчинників і т.п...

Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно -78-20°C, переважно приблизно -10-10°C), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно 40-200°C, переважно приблизно 40-160°C).

Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

Крім того, сполука (I-K) може також бути одержана шляхом взаємодії сполуки (I-L), де J означає атом водню, з тіоціанатом калію, тіоціанатом натрію або тіоціанатом амонію, та бромом. У цьому випадку, R<sup>6</sup> означає переважно електроноакцепторний замісник, такий як ціаногрупа, нітрогрупа, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонільна група і т.п...

Кількість використовуваних для цієї реакції тіоціанату калію, тіоціанату натрію або тіоціанату амонію загалом складає 1-10 еквівалентів, переважно 1-5 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-L).

Кількість використовуваного бром у загалом складає 1-5 еквівалентів, переважно 1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-L).

Цю реакцію переважно здійснюють у розчиннику. Як такий розчинник можуть використовуватись, наприклад, галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода, оцтова кислота або суміш цих розчинників і т.п...

Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно -78-20°C, переважно приблизно -10-10°C), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно 40-200°C, переважно приблизно 40-160°C).

Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

Сполука (I-L), використовувана як вихідний матеріал, може бути доступною у продажу або може бути одержана за допомогою засобів, відомих per se.

Наприклад, сполука (I-L) може бути одержана шляхом піддавання сполуки (I-M) реакції відновлення, відомої per se, перетворюючи нітрогрупу на аміногрупу.

Альтернативно, сполука (I-K) може бути безпосередньо одержана шляхом піддавання сполуки (I-M), де J означає -SCN, реакції відновлення, не удаючись до сполуки (I-L), де J означає -SCN.

Крім того, сполука (I-K) може також бути одержана шляхом взаємодії сполуки (I-M), де J означає -SCN, з відновленням залізом у присутності кислоти.

Приклади кислоти включають хлорводневу кислоту, оцтову кислоту, сірчану кислоту і т.п...

Кількість використаних кислоти або в деяких випадках кількість розчинника складає 1-20 еквівалентів, переважно 1-10 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-M).

Кількість використовуваного в цій реакції відновленого заліза складає 1-10 еквівалентів, переважно 1-5 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-M).

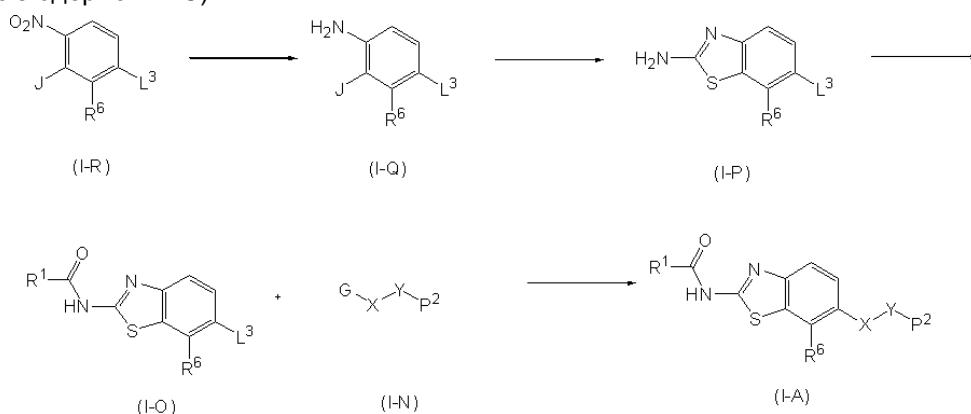
Цю реакцію переважно здійснюють у розчиннику. Як такий розчинник можуть використовуватись, наприклад, галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода, оцтова кислота або суміш цих розчинників і т.п...

Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно -78-20°C, переважно приблизно -10-10°C), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно 40-200°C, переважно приблизно 40-160°C).

Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

Сполука (I-M), використовувана як вихідний матеріал, може бути доступною у продажу або може бути одержана за допомогою засобів, відомих per se.

(Спосіб одержання C)



де L<sup>3</sup> означає групу, що відходить; та інші символи, кожний з яких має значення, як визначено вище.

Сполука (I-A) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки (I-N) з сполукою (I-O).

У сполуці (I-N) G, головним чином, є атомом водню, але може бути атомом металу.

У сполуці (I-O), як група, що відходить, для L<sup>3</sup>, можуть використовуватись ті групи, що подібні до визначеної вище, групи, що відходить, для L<sup>1</sup>.

Кількість сполуки (I-N) загалом складає, 1-5 еквівалентів, переважно 1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-O).

Цю реакцію переважно здійснюють у розчиннику. Приклади такого розчинника включають галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, воду або суміш цих розчинників і т.п...

5 Крім того, для цієї реакції може використовуватись основа або амонієва сіль.

Кількість використовуваної основи або амонієвої солі загалом складає 1-10 еквівалентів, переважно 1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-O).

Крім того, як каталізатор для цієї реакції можуть використовуватись паладієвий комплекс або фосфіновий ліганд.

10 Кількість використовуваного паладієвого комплексу загалом складає 0,05-10 еквівалентів, переважно 0,05-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-O).

Кількість використовуваного фосфінового ліганду загалом складає 0,1-20 еквівалентів, переважно 0,1-4 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-O).

15 Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно -78-20°C, переважно приблизно -10-10°C), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно 40-200°C, переважно приблизно 40-160°C).

Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

Крім того, ця реакція може бути здійснена при мікрохвильовому випромінюванні.

20 Сполука (I-N), використовувана як вихідний матеріал для цієї реакції, може бути доступною у продажу або може бути одержана за допомогою засобів, відомих *per se*.

Крім того, сполука (I-O) може бути одержана за допомогою способу, відомого *per se*.

Наприклад, вихідний матеріал, сполука (I-O), може бути одержана шляхом піддавання сполуки (I-P) та карбонової кислоти, представленої формулою: R<sup>1</sup>-COOH, або її реакційноздатної похідної реакції ацилювання, відомої *per se*, тим самим чином, що у визначеному вище способі одержання A1.

Сполука (I-P), використовувана як вихідний матеріал, може бути одержана за допомогою способу, відомого *per se*.

Наприклад, сполука (I-P) може бути одержана зі сполуки (I-Q).

30 Наприклад, сполука (I-P) може бути одержана шляхом піддавання сполуки (I-Q), де J означає -SR<sup>7</sup>, (R<sup>7</sup> має значення, як визначено вище) зняття захисту, відомого *per se*, перетворюючи J на -SH, і потім взаємодії сполуки з бромціаном або 1,1-ді-1H-імідазол-1-ілметаніміном.

35 Кількість бромціану або 1,1-ді-1H-імідазол-1-ілметаніміну загалом складає, 1-10 еквівалентів, переважно 1-5 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-Q).

Цю реакцію переважно здійснюють у розчиннику. Приклади такого розчинника включають галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, воду або суміш цих розчинників і т.п...

40 Крім того, ця реакція може також бути здійснена у присутності основи.

Кількість використовуваної основи загалом складає 0,1-10 еквівалентів, переважно 0,1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-Q).

45 Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно -78-20°C, переважно приблизно -10-10°C), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно 40-200°C, переважно приблизно 40-160°C).

Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

Крім того, сполука (I-P) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки (I-Q), де J означає -SCN, з кислотою у розчиннику.

50 Приклади кислоти включають хлорводневу кислоту, оцтову кислоту, сірчану кислоту і т.п...

Кількість використовуваних кислоти або в деяких випадках кількість розчинника складає 1-10 еквівалентів, переважно 1-5 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-Q).

55 Як розчинник, можуть використовуватись, наприклад, галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода, оцтова кислота або суміш цих розчинників і т.п...

Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно -78-20°C, переважно приблизно -10-10°C), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно 40-200°C, переважно приблизно 40-160°C).

Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

Крім того, сполука (I-P) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки (I-Q), де J означає атом водню, з тіоціанатом калію, тіоціанатом натрію або тіоціанатом амонію, та бромом.

5 Кількість використовуваних для цієї реакції тіоціанату калію, тіоціанату натрію або тіоціанату амонію, загалом складає 1-10 еквівалентів, переважно 1-5 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-Q).

Кількість використовуваного броду складає 1-5 еквівалентів, переважно 1-2 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-Q).

10 Цю реакцію переважно здійснюють у розчиннику. Як такий розчинник можуть використовуватись, наприклад, галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода, оцтова кислота або суміш цих розчинників і т. п....

15 Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно -78-20°C, переважно приблизно -10-10°C), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно 40-200°C, переважно приблизно 40-160°C).

Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

20 Сполука (I-Q), використовувана як вихідний матеріал, може бути доступною у продажу або може бути одержана за допомогою засобів, відомих *per se*.

Наприклад, сполука (I-Q) може бути одержана шляхом піддавання сполуки (I-R) реакції відновлення, відомої *per se*, перетворюючи нітрогрупу на аміногрупу.

25 Альтернативно, сполука (I-P) може також бути безпосередньо одержана шляхом піддавання сполуки (I-R), де J означає -SCN, реакції відновлення, не удаючись до сполуки (I-Q), де J означає -SCN.

Крім того, сполука (I-P) може також бути одержана шляхом взаємодії сполуки (I-R), де J означає -SCN, з відновленим залізом у присутності кислоти.

Приклади кислоти включають хлорводневу кислоту, оцтову кислоту, сірчану кислоту і т.п....

30 Кількість використовуваних кислоти або в деяких випадках кількість розчинника складає 1-20 еквівалентів, переважно 1-10 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-R).

Кількість використовуваного в цій реакції відновленого заліза складає 1-10 еквівалентів, переважно 1-5 еквівалентів, відносно 1 еквівалента сполуки (I-R).

35 Цю реакцію переважно здійснюють у розчиннику. Як такий розчинник можуть використовуватись, наприклад, галогеновані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, спирти, етери, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода, оцтова кислота або суміш цих розчинників і т.п....

40 Ця реакція може бути проведена при охолодженні (загалом приблизно -78-20°C, переважно приблизно -10-10°C), при кімнатній температурі або при нагріванні (загалом приблизно 40-200°C, переважно приблизно 40-160°C).

Час реакції загалом складає приблизно 1-30 годин, переважно приблизно 1-20 годин, більш переважно приблизно 1-10 годин.

45 Сполука (I-R), використовувана як вихідний матеріал, може бути доступною у продажу або може бути одержана за допомогою засобів, відомих *per se*.

Сполука (I) може бути виділена та очищена за допомогою засобів, відомих *per se*, таких як фазовий перехід, концентрація, екстрагування розчинником, фракціонування, рідинна конверсія, кристалізація, перекристалізація, хроматографія і т.п. Коли сполуку (I) одержують як вільну сполуку, вона може бути перетворена на цільову сіль за допомогою способу, відомого *per se*, або аналогічного йому способу. Навпаки, коли сполуку одержують як сіль, вона може бути перетворена на вільну форму або іншу цільову сіль за допомогою способу, відомого *per se*, або аналогічного йому способу.

50 Сполука (I) може використовуватись як пролікарська форма. Пролікарська форма сполуки (I) означає сполуку, що перетворюється на сполуку (I) за допомогою реакції, обумовленої ферментом, шлунковою кислотою, тощо, за фізіологічних умов у живому організмі, тобто, сполуку, що перетворюється на сполуку (I) шляхом окислення, відновлення, гідролізу, тощо, обумовлених ферментом, сполуку, що перетворюється на сполуку (I), шляхом гідролізу, тощо обумовленого шлунковою кислотою, і т.п....

Пролікарська форма сполуки (I) може бути

(1) сполукою, одержаною шляхом піддавання аміно у сполуці (I), ацилюванню, алкілюванню або фосфорилюванню (наприклад, сполукою, одержаною шляхом піддавання аміно у сполуці (I), ейкозаноїлюванню, аланілюванню, пентиламінокарбонілюванню, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метоксикарбонілюванню, тетрагідрофуранілюванню, піролідилметилуванню, півалоїлоксиметилуванню, трет-бутилюванню, етоксикарбонілюванню, трет-бутоксикарбонілюванню, ацетилюванню або циклопропілкарбонілюванню);

(2) сполукою, одержаною шляхом піддавання гідрокси у сполуці (I) ацилюванню, алкілюванню, фосфорилюванню або боратуванню (наприклад, сполукою, одержаною шляхом піддавання гідрокси у сполуці (I) ацилюванню, пальмітоїлюванню, пропаноїлюванню, півалоїлюванню, сукцинілюванню, фумарилуванню, аланілюванню або диметиламінометилкарбонілюванню);

(3) сполукою, одержаною шляхом піддавання карбокси у сполуці (I) естерифікації або амідуванню (наприклад, сполукою, одержаною шляхом піддавання карбокси у сполуці (I) естерифікації етилом, естерифікації фенілом, естерифікації карбоксиметилем, естерифікації диметиламінометилем, естерифікації півалоїлоксиметилем, естерифікації етоксикарбонілоксиетилем, естерифікації фталідилем, естерифікації (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метилем, естерифікації циклогексилоксикарбонілетилем або амідуванню метилем) і т.п... Будь-яка з цих сполук може бути одержана зі сполуки (I) за допомогою способу, відомого *per se*.

Пролікарська форма сполуки (I) може також бути сполукою, перетвореною на сполуку (I) за фізіологічних умов, таких як ті, що описані у IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p.163-198, опублікованій HIROKAWA SHOTEN (1990).

Коли сполука (I) має ізомер, такий як оптичний ізомер, стереоізомер, позиційний ізомер, ротаційний ізомер і т.п., будь-який ізомер та їх суміш охоплюються сполукою (I). Наприклад, коли сполука (I) має оптичний ізомер, оптичний ізомер, виділений з рацемату, також охоплюється сполукою (I). Такі ізомери можуть бути одержані як незалежні продукти за допомогою способів синтезу або способів розділення (концентруванням, екстрагуванням розчинником, колонковою хроматографією, перекристалізацією і т.п.), відомих *per se*.

Сполука (I) може бути кристалом та як окремим кристалом, так і сумішшю кристалів, які охоплюються сполукою (I). Кристали можуть бути одержані шляхом кристалізації відповідно до способів кристалізації, відомих *per se*.

Сполука (I) може бути гідратом, не гідратом, сольватом або не сольватом, будь-який з яких охоплюється сполукою (I).

Сполука, мічена ізотопом (наприклад,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ , тощо) також охоплюється сполукою (I).

Крім того, форма перетворення дейтерію, де  $^1\text{H}$  перетворюється на  $^2\text{H(D)}$  також охоплюється сполукою (I).

Сполука (I) або її пролікарська форма (іноді скорочено згадана у описі, як "сполука представленого винаходу") має інгібувальну активність відносно Raf (особливо B-Raf) може забезпечувати агент, придатний для використання у клінічній практиці для профілактики або лікування раку, і інгібітор росту раку, агент, що супресує метастазування раку. Крім того, сполука представленого винаходу може використовуватись для профілактики або лікування B-Raf залежних захворювань у ссавців.

Сполука представленого винаходу також має інгібувальну активність відносно рецептора фактору росту ендотелію судин (VEGFR; зокрема, VEGFR2).

Сполука представленого винаходу демонструє високу інгібувальну активність відносно Raf (зокрема, B-Raf). Оскільки сполука представленого винаходу є також надзвичайно ефективною у фармакокінетиці (абсорбції, розподіленні, метаболізмі, виведенні, тощо), розчинності (водорозчинності, тощо), взаємодії з іншими фармацевтичними продуктами, безпечності (короткотривала токсичність, довготривала токсичність, генетична токсичність, репродуктивна токсичність, кардіотоксичність, карценогенність, тощо), стійкості (хімічна стійкість, стійкість до ферменту, тощо) і т.п., вона є придатною для використання як медикамент.

Відповідно, сполука представленого винаходу є придатною для використання як інгібітор Raf (особливо B-Raf) для ссавців (наприклад, миші, щура, хом'яка, кроля, кішки, собаки, жуйної тварини, вівці, мавпи, людини, тощо).

Сполука представленого винаходу є придатною для використання як медикамент, такий як агент для профілактики або лікування Raf-обумовлених захворювань (проліферативного захворювання, імунопатологічного захворювання, запального захворювання, наприклад, раку [наприклад, колоректального раку (наприклад, сімейного колоректального раку, спадкового

неполіпозного колоректального раку, гастроінтестинальної стромальної пухлини), раку легені (наприклад, немілкоклітинного раку легені, мілкоклітинного раку легені, злоякісної мезотеліоми), мезотеліоми, панкреатичного раку (наприклад, раку протоки підшлункової залози), раку шлунку (наприклад, папілярної аденокарциноми, мукоїдної аденокарциноми, аденосквамозного раку), раку молочної залози (наприклад, інвазивного протокового раку, протокового раку *in situ*, набряково-інфільтративного раку молочної залози), раку яєчників (наприклад, епітеліального раку яєчників, позагонадної герміногенної пухлини, герміногенної пухлини яєчників, погранічної пухлини яєчників), раку простати (наприклад, гормонально-залежного раку простати, гормонально-незалежного раку простати), раку печінки (наприклад, первинного раку печінки, раку позапечінкових жовчних проток), раку щитоподібної залози (наприклад, медулярного раку щитоподібної залози), раку нирки (наприклад, нирково-клітинної карциноми, перехідно клітинного раку ниркової миски та сечоводу), раку матки, пухлини мозку (наприклад, пінеальної астроцитомі, пілоїдної астроцитомі, дифузної астроцитомі, анапластичної астроцитомі), меланоми, саркоми, раку сечового міхура, раку крові, включаючи множинну мієлому), ангіогенезу, діабетичної ретинопатії, ревматоїдного артриту, псоріазу, атеросклерозу, рестенозу, серцевої недостатності, саркоми Капоші, ХОЗЛ (Хронічного Обструктивного Захворювання Легень), кістозного фіброзу, болю, астми, ендометріозу, кістозу нирки, нефриту, гепатиту, дерматиту, запалення, такого як остеоартрит і т.п., гіпертензії і т.п.; інгібітор росту раку; пригнічувач метастазування раку; промоутер апоптозу і т.п...

Крім того, вона є ефективною, наприклад, проти колоректального раку, раку легені, панкреатичного раку, раку шлунку, раку молочної залози, раку яєчників, раку простати, раку печінки, раку щитоподібної залози, раку нирки, пухлини мозку, меланоми, раку сечового міхура та раку крові. Зокрема, сполука представленого винаходу є ефективною проти меланоми, раку щитоподібної залози, раку легені, колоректального раку, раку яєчників, раку простати або раку нирки.

Сполука представленого винаходу може вводиться перорально або парентерально як сама по собі або у суміші з фармацевтично прийнятним носієм.

Дозована форма сполуки представленого винаходу для перорального введення є, наприклад, лікарськими засобами для перорального введення, такими як таблетка (включаючи таблетку з покриттям з цукру, таблетку з плівковим покриттям, сублінгвальну таблетку, букальну таблетку, таблетку, що швидко розкладається у ротовій порожнині), пігулка, гранула, порошок, капсула (включаючи м'яку капсулу, мікрокапсулу), сироп, емульсія, суспензія, плівки (наприклад, плівка, що прилипає до слизової оболонки ротової порожнини) і т.п...

Дозована форма для парентерального введення є, наприклад, у формі ін'єкції, ін'єкційного агента, вливання, супозиторію і т.п... Крім того, вона є ефективною для одержання препарату з уповільненим вивільненням, шляхом комбінування сполуки з прийнятною основою (наприклад, полімером масляної кислоти, полімером гліколевої кислоти, полімером масляної кислоти-гліколевої кислоти, сумішшю полімеру масляної кислоти і полімеру гліколевої кислоти, полігліцериновим естером жирної кислоти, тощо).

Як спосіб одержання сполуки представленого винаходу у зазначеній вище дозованій формі, може застосовуватись відомий спосіб одержання (наприклад, спосіб описаний в Японській Фармакопеї), що загалом використовується у цій галузі. Коли одержують зазначену вище дозовану форму, при необхідності, відповідно додають придатні кількості допоміжних речовин, що загалом використовуються у фармацевтичній галузі, таких як ексціпієнт, зв'язувальна речовина, дезінтегрант, змащувальний агент, підсолоджуючий агент, поверхнево-активна речовина, суспендувальний агент, емульгатор і т.п...

Коли сполуку представленого винаходу виробляють у формі таблетки, наприклад, вона може бути одержана за допомогою додавання ексціпієнта, зв'язувальної речовини, дезінтегранта, змащувального агента і т. п., і коли виробляють у формі пігулки або гранули, вони можуть бути одержані за допомогою додавання ексціпієнта, зв'язувальної речовини, дезінтегранта і т.п... Коли виробляють порошок або капсулу, вони можуть бути одержані за допомогою додавання ексціпієнта і т.п., коли виробляють сироп, він може бути одержаний за допомогою додавання підсолоджувача і т.п., і коли виробляють емульсію або суспензію, вони можуть бути одержані за допомогою додавання суспендувального агента, поверхнево-активної речовини, емульгатора і т.п...

Приклади ексціпієнта включають лактозу, цукрозу, глюкозу, крохмаль, сахарозу, мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну солодку, маніт, гідрокарбонат натрію, фосфат кальцію, сульфат кальцію і т. п...

Приклади зв'язувальної речовини включають 5-10 мас % рідкої крохмальної пасти, 10-20 мас % розчину гуміарабіку або розчину желатину, 1-5 мас % розчину трагаканту, розчину карбоксиметилцелюлози, розчину альгінату натрію, гліцерину і т.п...

5 Приклади дезінтегранта включають крохмаль, карбонат кальцію і т.п...

Приклади змашувального агента включають стеарат магнію, стеаринову кислоту, стеарат кальцію, очищений тальк і т.п...

Приклади підсолоджувача включають глюкозу, фруктозу, інвертований цукор, сорбіт, ксиліт, гліцерин, простий сироп і т.п...

10 Приклади поверхнево-активної речовини включають лаурилсульфат натрію, полісорбат 80, естер сорбіту і моножирної кислоти, поліоксил 40 стеарат і т.п...

Приклади суспендувального агента включають гуміарабік, альгінат натрію, натрій карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, бентоніт і т.п...

Приклади емульгатора включають гуміарабік, трагакант, желатин, полісорбат 80 і т.п...

15 Крім того, коли сполуку представленого винаходу одержують у зазначеній вище дозованій формі, при необхідності, може додаватись прийнятна кількість барвника, консерванта, ароматизатора, коригента, стабілізатора, загусника і т.п., що типово застосовуються у галузі виробництва препаратів.

20 Як ін'єкцію зазначають, внутрішньовенну ін'єкцію також як підшкірну ін'єкцію, внутрішньошкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, вливання і т.п., і як препарат з уповільненим вивільненням, агент для трансдермального іонтофореза і т.п...

25 Такі ін'єкції одержуються за допомогою способів, відомих per se, або шляхом розчинення, суспендування або емульгування сполуки представленого винаходу у стерильній водній або масляній рідині. Як масляна рідина для ін'єкції можуть бути зазначені, фізіологічний сольовий розчин, ізотонічний розчин, що містять глюкозу або інші допоміжні лікарські засоби (наприклад, D-сорбіт, D-маніт, хлорид натрію і т.п.) і т.п., і вони можуть використовуватись у комбінації з прийнятними солюбілізуючими агентами, такими як спирти (наприклад, етанол), поліспирти (наприклад, пропіленгліколь, поліетиленгліколь), неіонні поверхнево-активні речовини (наприклад, полісорбат 80, HCO-50) і т.п... Як масляна рідина може бути зазначене соєве масло і т.п., яке може використовуватись у комбінації з солюбілізуючими агентами, такими як бензилбензоат, бензиловий спирт і т.п... Крім того, можуть бути примішані буфери (наприклад, фосфатний буфер, натрій-ацетатний буфер), заспокійливі агенти (наприклад, бензалконій хлорид, гідрохлорид прокаїну і т.п.), стабілізатори (наприклад, альбумін людської сироватки, поліетиленгліколь і т.п.), консерванти (наприклад, бензиловий спирт, фенол і т.п.) і т.п... Одержану ін'єкцію як правило заповнюється в ампулу.

35 Хоча вміст сполуки представленого винаходу у медикаменті представленого винаходу змінюється в залежності від форми фармацевтичного препарату, загалом він складає приблизно 0,01-100 мас %, переважно приблизно 2-85 мас %, більш переважно приблизно 5-70 мас %, відносно препарату в цілому.

40 Хоча вміст допоміжної речовини у медикаменті представленого винаходу змінюється в залежності від форми фармацевтичного препарату, загалом він складає приблизно 1 – 99,9 мас %, переважно приблизно 10-90 мас %, відносно препарату в цілому.

45 Сполука представленого винаходу є стійкою та низько-токсичною, і може безпечно використовуватись. Хоча добова доза змінюється в залежності від стану і маси тіла кожного з пацієнтів, виду сполуки, шляху введення і т.п., у випадку, наприклад, орального шляху введення пацієнтами для лікування раку, добова доза дорослому (з масою тіла приблизно 60 кг) складає приблизно 1-1000 мг, переважно приблизно 3-300 мг, більш переважно приблизно 10-200 мг, як активний компонент (сполука представленого винаходу), що може вводиться одноразово або у вигляді 2-3 розподілених частин протягом дня.

50 Коли сполука представленого винаходу вводиться парентерально, вона, як правило, вводиться у формі рідини (наприклад, ін'єкції). Хоча дозування змінюється в залежності від суб'єкта, кому призначається, цільового органу, симптомів, шляху введення і т.п., вона складає, наприклад, приблизно від 0,01 мг до приблизно 100 мг, переважно приблизно від 0,01 до приблизно 50 мг, більш переважно приблизно 0,01 до приблизно 20 мг, у формі ін'єкції, відносно 1 кг маси тіла, яка є переважно вводиться шляхом внутрішньовенної ін'єкції.

55 Сполука представленого винаходу може використовуватись при комбінуванні з іншими лікарськими засобами. Конкретно, сполука представленого винаходу може використовуватись разом з медикаментами, такими як гормональні терапевтичні агенти, хіміотерапевтичні агенти, імунотерапевтичні агенти або медикаменти, що інгібують дію факторів росту клітин або рецепторів факторів росту клітин і т.п... Далі у цьому документі, лікарські засоби, які можуть

використовуватись у комбінації з сполукою представленого винаходу скорочено згадуються як "супутні лікарські засоби".

Приклади "гормональних терапевтичних агентів" включають фосфестрол, діетилстилбестрол, хлортианізен, медроксипрогестерону ацетат, мегестролу ацетат, 5 хлормадінону ацетат, ципротерону ацетат, даназол, алілестренол, гестринон, мепартицин, ралоксифен, ормелоксифен, левормелоксифен, анти-естрогени (наприклад, тамоксифену цитрат, тореміфену цитрат), пігулкові рецептури, мепітіостан, тестролактон, аміноглутетимід, агоністи LH-RH (наприклад, гозереліну ацетат, бузерелін, леупрорелін), дролоксифен, епітіостанол, етинілестрадіолу сульфат, інгібітори ароматази (наприклад, фадрозолу 10 гідрохлорид, анастразол, ретрозол, ексеместан, ворозол, форместан), антиандрогени (наприклад, флутамід, бікартамід, нілутамід), інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази (наприклад, фінастерид, епристерид), адренокортикогормональні лікарські засоби (наприклад, дексаметазон, преднізолон, бетаметазон, триамцинолон), інгібітори синтезу андрогену (наприклад, абіратерон), ретиноїд і лікарські засоби, що уповільнюють метаболізм ретиноїду (наприклад, 15 ліарозол), і т.п...

Приклади "хіміотерапевтичних агентів" включають алкілувальні агенти, антиметаболіти, протиракові антибіотики, протиракові агенти рослинного походження, і т.п...

Приклади "алкілувальних агентів" включають азотистий іприт, гідрохлорид N-оксиду азотистого іприту, хлорамбутил, циклофосфамід, іфосфамід, тіотепа, карбоквон, 20 імпросульфату тозилат, бусульфат, німустину гідрохлорид, мітобронітол, мелфалан, дакарбазин, ранімустин, натрію естрамустинфосфат, триетиленмеламін, кармустин, ломустин, стрептозоцин, піпоброман, етоглуцид, карбоплатин, цисплатин, мібоплатин, недаплатин, оксаліплатин, алтретамін, амбамустин, діброспідію гідрохлорид, фотемустин, преднімустин, пумітепа, рибомустин, темозоломід, треосульфат, трофосфамід, зиностатин, стимуламер, 25 адозелесин, цистемустин, бізелесин, їх DDS (системи доставки лікарських засобів), і т.п...

Приклади "антиметаболітів" включають меркаптопурин, 6-меркаптопуринрибозид, тіоїнозин, метотрексат, пеметрексед, еноцитабін, цитарабін, цитарабіну оксифосфат, анцитабіну 30 гідрохлорид, 5-FU лікарські засоби (наприклад, фторурацил, тегафур, UFT, доксіфлуридин, кармофур, галоцитабін, емітефур, капецитабін), аміноптерин, нелзарабін, леуковорин кальцій, таблоїд, бутонин, фолінат кальцій, левофолінат кальцій, кладрибін, емітефур, флударабін, гемцитабін, гідроксикарбамід, пентостатин, піритрексим, ідоксуридин, мітогуазон, тіазофрин, амбамустин, бендамустин, їх DDS (системи доставки лікарських засобів), і т.п...

Приклади "протиракових антибіотиків" включають актиноміцин-D, актиноміцин-C, мітоміцин-С, хромоміцин-A3, блеоміцину гідрохлорид, блеоміцину сульфат, пепломіцину сульфат, 35 даунорубіцину гідрохлорид, доксорубіцину гідрохлорид, акларубіцину гідрохлорид, пірарубіцину гідрохлорид, епірубіцину гідрохлорид, неокарзиностатин, мітраміцин, саркоміцин, карцинофілін, мітотан, зорубіцину гідрохлорид, мітоксантрон гідрохлорид, ідарубіцину гідрохлорид, їх DDS (системи доставки лікарських засобів), і т.п...

Приклади "протиракових агентів рослинного походження" включають етопозид, етопозиду 40 фосфат, вінбластину сульфат, вінкрістину сульфат, віндезину сульфат, теніпозид, паклітаксель, доцетаксел, вінорелбін, їх DDS (системи доставки лікарських засобів), і т.п...

Приклади "імунотерапевтичних агентів" включають Модифікатори Біологічного Відклику (наприклад, піцибаніл, крестин, сизофіран, лентинан, убенімекс, інтерферони, інтерлейкіни, маскрофагальний колонієстимулюючий фактор, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, 45 еритропоетин, лімфотоксин, BCG вакцина, Corynebacterium parvum, левамизол, полісахарид К, прокодазол, антитіло анти-CTLA4), і т.п...

Приклад "факторів росту клітин" "медикаментів, що інгібують дію факторів росту клітин або рецепторів фактору росту клітин" включають будь-які речовини, що промотують проліферацію клітин, які є нормальними пептидами, що мають молекулярну вагу не більше ніж 20000 і які 50 здатні проявляти свою активність при низьких концентраціях шляхом зв'язування рецептора, включаючи

(1) EGF (епідермальний фактор росту) або речовини, що, по суті, проявляють ту ж саму активність як і EGF [наприклад, TGF $\alpha$ ],

(2) інсулін або речовини, що, по суті, проявляють ту ж саму активність як і інсулін 55 [наприклад, інсулін, IGF (інсулін-подібний фактор росту) -1, IGF-2],

(3) FGF (фактор росту фібробласту) або речовини, що, по суті, проявляють ту ж саму активність як і FGF [наприклад, кислотний FGF, основний FGF, KGF (фактор росту кератиноциту), FGF-10], та

(4) інші фактори росту клітин [наприклад, CSF (колонієстимулюючий фактор), EPO 60 (еритропоетин), IL-2 (інтерлейкін-2), NGF (фактор росту нерву), PDGF (тромбоцитарний фактор

росту), TGF $\beta$  (трансформуючий фактор росту  $\beta$ ), HGF (гепатоцитний фактор росту), VEGF (васкулярно-ендотеліальний фактор росту), херегулін, ангіопетин, і їм подібні].

Приклади "рецепторів фактору росту клітин" включають будь-які рецептори, що здатні зв'язуватися зі згаданими вище факторами росту клітин, включаючи EGF рецептор, рецептор херегуліну (наприклад, HER3), рецептор інсуліну, IGF рецептор-1, IGF рецептор-2, FGF рецептор-1 або FGF рецептор-2, VEGF рецептор, рецептор ангіопетину (наприклад, Tie2), PDGF рецептор, і т.п...

Як "медикаменти, що інгібують дію фактору росту клітин або рецепторів фактору росту клітин", використовують інгібітор EGF, інгібітор TGF $\alpha$ , інгібітор херегуліну, інгібітор інсуліну, інгібітор IGF, інгібітор FGF, інгібітор KGF, інгібітор CSF, інгібітор EPO, інгібітор IL-2, інгібітор NGF, інгібітор PDGF, інгібітор TGF $\alpha$ , інгібітор HGF, інгібітор EGF, інгібітор ангіопетину, інгібітор рецептора EGF, інгібітор HER2, інгібітор HER4, інгібітор рецептора інсуліну, інгібітор рецептора IGF-1, інгібітор рецептора IGF-2, інгібітор рецептора-1 FGF, інгібітор рецептора-2 FGF, інгібітор рецептора-3 FGF, інгібітор рецептора-4 FGF, інгібітор рецептора VEGF, інгібітор Tie-2, інгібітор рецептора PDGF, інгібітор Abl, інгібітор Raf, інгібітор FLT3, інгібітор c-Kit, інгібітор Src, інгібітор PKC, інгібітор Trk, інгібітор Ret, інгібітор mTOR, інгібітор Aurora, інгібітор PLK, інгібітор MEK(MEK1/2), інгібітор MET, інгібітор CDK, інгібітор Akt, інгібітор ERK, і т.п... Більш особливо як такі агенти, використовують антитіло анти-VEGF (наприклад, Бевацизумаб), антитіло анти-HER2 (наприклад, Трастузумаб, Пертузумаб), антитіло анти-EGFR (наприклад, Цетуксимаб, Панітумумаб, Матузумаб, Німотузумаб), антитіло анти-VEGFR, Іматиніб, Ерлотиніб, Gefitinib, Сорафеніб, Сунітиніб, Дазатиніб, Лапатиніб, Ваталаніб, 4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-6-метокси-7-[3-(1-піролідиніл)пропокси]хіназолін (AZD-2171), Лестауртиніб, Пазопаніб, Канертиніб, Тандутиніб, 3-(4-бром-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-[4-(1-піролідиніл)бутил]уреїдо]ізотіазол-4-карбоксамід (CP-547632), Акситиніб, N-(3,3-диметил-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-(піридин-4-ілметиламіно)піридин-3-карбоксамід (AMG-706), Нілотиніб, 6-[4-(4-етилпіперазин-1-ілметил)феніл]-N-[1(R)-фенілетил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін (AEE-788), Вандетаніб, Темсиролімум, Еверолімум, Ензастаурін, N-[4-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-(3-метил-1H-піразол-5-іламіно)піримідин-2-ілсульфаніл]феніл]циклопропанкарбоксамід (VX-680), 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-фторфеніл)карбамоїлметил]-1H-піразол-3-іламіно]хіназолін-7-ілокси]пропіл]-N-етиламіно]етилловий естер фосфорної кислоти (AZD-1152), 4-[9-хлор-7-(2,6-дифторфеніл)-5H-піримідо[5,4-d][2]бензазепін-2-іламіно]бензойної кислоти (MLN-8054), N-[2-метокси-5-((E)-2-(2,4,6-триметоксифеніл)вінілсульфонілметил)феніл]гліцинова сіль натрію (ON-1910Na), 4-[8-циклопентил-7(R)-етил-5-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропретеридин-2-іламіно]-3-метокси-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід (BI-2536), 2-гідроксиетилловий естер 5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-4-фтор-1-метил-1H-бензімідазол-6-карбогідроксамової кислоти (AZD-6244), N-[2(R),3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодофеніламіно)бензамід (PD-0325901) і т.п...

Додатково до згаданих лікарських засобів можуть також використовуватись, L-аспарагіназа, ацеглатон, прокарбазину гідрохлорид, комплексна сіль протопорфірин-кобальт, гематопорфірин ртуті-натрій, інгібітори топоізомерази I (наприклад, іринотекан, топотекан), інгібітори топоізомерази II (наприклад, собузоксан), стимулятори диференціювання (наприклад, ретиноїд, вітамін D), інші інгібітори ангіогенезу (наприклад, фумагілін, екстракт акули, інгібітор COX-2),  $\alpha$ -глокатори (наприклад, тамсулозину гідрохлорид), бісфосфонові кислоти (наприклад, пемідроновна кислота, золедроновна кислота), талідоміт, 5-азацитидин, децитабін, бортезоміб, протипухлинне антитіло (наприклад, антитіло анти-CD20), мічене токсином антитіло і т.п...

Комбінованим застосуванням сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу, можна досягти наступних надзвичайних результатів, таких як

(1) доза може бути зменшена у порівнянні з окремим введенням сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу,

(2) лікарський засіб, що комбінується з сполукою представленого винаходу може бути вибраний відповідно до стану пацієнтів (середній стан, важкий стан і т.п.),

(3) може встановлюватись довший період лікування,

(4) може бути прогнозований пролонгований лікувальний ефект,

(5) може бути досягнутий синергічний ефект, який може бути забезпечений комбінованим застосуванням сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу, і т.п...

У представленому описі, сполука представленого винаходу і супутнього лікарського засобу, використовувані у комбінації згадуються як "комбінований агент представленого винаходу".

Для використання комбінованого агента представленого винаходу, час введення сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу особливим чином не обмежується, і сполука представленого винаходу, і супутній лікарський засіб можуть вводитись суб'єктові одночасно, або з деякими інтервалами. Дозування супутнього лікарського засобу може бути

визначене відповідно до клінічно встановленої дози і може бути відповідно вибране в залежності від суб'єкту, якому вводиться, шляху введення, захворювання, комбінації і т.п...

Приклади методики введення комбінованого застосування сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу включають наступні методики: (1) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб виготовляються одночасно з одержанням однієї препаративної форми, яку і вводять. (2) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб виготовляються окремо з одержанням двох видів препаративних форм, які вводяться одночасно тим же самим шляхом. (3) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб виготовляються окремо з одержанням двох видів препаративних форм, які вводяться тим же самим шляхом, але тільки в різний час. (4) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб виготовляються окремо з одержанням двох видів препаративних форм, які вводяться одночасно різними шляхами. (5) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб виготовляються окремо з одержанням двох видів препаративних форм, які вводяться різними шляхами у різний час (наприклад, сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб вводяться в одному порядку, або у зворотному порядку).

Доза супутнього лікарського засобу визначається у відповідності з його клінічною дозою, і співвідношення сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу визначається в залежності від суб'єкта, шляху введення, виду захворювання, симптому, комбінації і т.п... Наприклад, коли суб'єктом є людина, супутній лікарський засіб використовується в кількості 0,01-100 (масових частин), відносно 1 масової частини сполуки представленого винаходу.

Комбінований агент представленого винаходу має низьку токсичність і, наприклад, сполука представленого винаходу і/або згаданий вище супутній лікарський засіб можуть бути змішані, згідно із способом, відомим *per se*, з фармацевтично прийнятним носієм, одержуючи фармацевтичні композиції, такі як таблетки (включаючи таблетку з цукровим покриттям, таблетку з плівковим покриттям), порошки, гранули, капсули (включаючи м'які капсули), розчини, ін'єкції, супозиторії, агенти з уповільненим вивільненням та їм подібні, які можуть бути безпечно введені перорально або парентерально (наприклад, локально, ректально, у вену і т.п.). Ін'єкція може бути введена внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, підшкірним або внутрішньоорганним шляхом введення, або безпосередньо у пухлину.

Як фармакологічно прийнятний носій, який може бути використаний для одержання комбінованого агента представленого винаходу, можуть бути зазначений той, що є подібним до згаданих вище фармакологічно прийнятних носіїв, що можуть бути використані для одержання медикамента представленого винаходу. Коли необхідно, можуть також відповідно використовуватись у відповідних кількостях згадані вище допоміжні речовини, що можуть бути використані для одержання медикамента представленого винаходу, такі як консерванти, антиоксиданти, барвники, підсолоджувачі, адсорбенти, змочувальні агенти і т.п...

Складове співвідношення сполуки представленого винаходу до супутнього лікарського засобу в комбінованому агенті представленого винаходу може прийнятно встановлюватись в залежності від суб'єкта введення, шляху введення, типу захворювань і т.п...

Наприклад, вміст сполуки представленого винаходу в комбінованому агенті представленого винаходу змінюється в залежності від дозованої форми і зазвичай становить приблизно від 0,01 до 100 мас. %, переважно приблизно від 0,1 до 50 мас. %, також переважно приблизно від 0,5 до 20 мас. %, виходячи з рецептури.

Вміст супутнього лікарського засобу в комбінованому агенті представленого винаходу змінюється в залежності від дозованої форми і зазвичай становить приблизно від 0,01 до 90 мас. %, переважно приблизно від 0,1 до 50 мас. %, також переважно приблизно від 0,5 до 20 мас. %, виходячи з рецептури.

Вміст допоміжних речовин в комбінованому агенті представленого винаходу змінюється в залежності від дозованої форми і зазвичай становить приблизно від 1 до 99,99 мас. %, переважно приблизно від 10 до 90 мас. %, виходячи з рецептури.

Коли сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб одержується окремо, цей вміст може бути однаковим.

Ці лікарські форми можуть бути одержані за допомогою способу, відомого *per se*, який зазвичай використовується в процесах одержання.

Наприклад, сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб можуть бути одержані у вигляді водної ін'єкції разом з диспергувальним агентом (наприклад, Tween 80 (виробництва Atlas Powder, US), HCO 60 (виробництва Nikko Chemicals), поліетиленгліколем, карбоксиметилцелюлозою, альгінатом натрію, гідроксипропілметилцелюлозою, декстрином), стабілізатором (наприклад, аскорбіновою кислотою, піросульфідом натрію), поверхнево-активною речовиною (наприклад, Полісорбатом 80, макроголем), солюбілізатором (наприклад,

гліцерином, етанолом), буферувальним агентом (наприклад, фосфорною кислотою або її сіллю з лужним металом, лимонною кислотою або її сіллю з лужним металом), ізотонічним агентом (наприклад, хлоридом натрію, хлоридом калію, манітом, сорбітом, глюкозою), рН коригуючим агентом (наприклад, хлорводневою кислотою, гідроксидом натрію), консервантом (наприклад, етилпараоксibenзоатом, бензойною кислотою, метилпарабенном, пропілпарабенном, бензиловим спиртом), помічником розчинення (наприклад, концентрованим гліцерином, меглуміном), солюбілізувальним агентом (наприклад, пропіленгліколем, цукрозою), заспокійливим засобом (наприклад, глюкозою, бензиловим спиртом) та їм подібними, або можуть бути розчинені, суспендовані або емульсифіковані в рослинній олії, такий як оливова олія, кунжутова олія, олія з насіння бавовнику, кукурудзяна олія і т.п., або солюбілізувальному агенті, такому як пропіленгліколь або йому подібному для одержання масляної ін'єкції, завдяки чому забезпечується ін'єкція.

Крім того, для одержання лікарської форми для перорального введення, до сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу може бути доданий ексципієнт (наприклад, лактоза, цукроза, крохмаль), дезінтегрувальний агент (наприклад, крохмаль, карбонат кальцію), зв'язувальна речовина (наприклад, крохмаль, аравійська камедь, карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлоза), змашувальний агент (наприклад, тальк, стеарат магнію, поліетиленгліколь 6000) та їм подібні, і суміш може бути піддана пресуванню у формі і, якщо необхідно, згідно зі способом, відомим *per se* в цій галузі, з ціллю маскування смаку, на формований продукт може нанесене кишковорозчинне покриття або покриття з уповільненим вивільненням.

Як агент для нанесення покриття може використовуватись, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, поліоксиетиленгліколь, Твін 80, Плуронік F68, целюлози ацетат фталат, гідроксипропілметилцелюлози фталат, гідроксиметилцелюлози ацетат сукцинат, Еудрагіт (співполімер метакрилової кислоти/акрилової кислоти, виробництва Rohm, DE), пігмент (наприклад, оксид заліза червоний, діоксид титану) та їм подібні. Лікарська форма для перорального введення може бути у будь-якій формі, лікарській формі з негайним вивільненням і лікарській формі з уповільненим вивільненням.

Крім того, сполука представленого винаходу або супутній лікарський засіб можуть бути одержані у вигляді масляного або водного, твердого, напівтвердого або рідкого супозиторію за допомогою способу, відомого *per se*, шляхом змішування їх з масляним субстратом, водним субстратом або водногелевим субстратом.

Як масляний субстрат можна зазначити, наприклад, гліцерида вищих жирних кислот [наприклад, масло какао, Уітепсоли (виробництва Dynamite Nobel Company, Germany)], гліцерида жирних кислот з середнім ланцюгом [наприклад, Міргліоли (виробництва Dynamite Nobel Company, Germany)] або рослинні олії (наприклад, кунжутова олія, соєва олія, олія з насіння бавовнику) та їм подібні.

Крім того, як водний субстрат зазначають, наприклад, поліетиленгліколь і пропіленгліколь та їм подібні, і як водногелевий субстрат зазначають, наприклад, природні каучуки, похідні целюлози, вінілові полімери, полімери акрилової кислоти та їм подібні.

Як зазначену вище лікарську форму з уповільненим вивільненням зазначають мікрокапсули з уповільненим вивільненням та їм подібні. Мікрокапсули з уповільненим вивільненням можуть бути одержані за допомогою способу, відомого відомого *per se* в цій галузі, наприклад, способом, показаного надалі у [2].

Переважно, сполуку представленого винаходу перетворюють на лікарську форму для перорального введення, таку як тверда лікарська форма (наприклад, порошок, гранула, таблетка, капсула) або у лікарську форму для ректального введення, таку як супозиторій і т.і... Лікарська форма для перорального введення є особливо переважною.

Супутній лікарський засіб може бути виготовлений у вигляді лікарської форми, описаної вище, в залежності від виду лікарського засобу.

[1] Ін'єкційна форма сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу, і її одержання, [2] лікарська форма з уповільненим вивільненням або лікарська форма з негайним вивільненням сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу, і їх одержання, [3] сублінгвальна таблетка, булакна лікарська форма або лікарська форма, що швидко дезінтегрує у ротовій порожнині сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу, і їх одержання, будуть наведені нижче, спеціально.

[1] Ін'єкційна лікарська форма і її одержання

Перевага надається ін'єкційній лікарській формі, одержаній шляхом розчинення сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу у воді. Ця ін'єкційна лікарська форма може містити бензоат і/або саліцилат.

5 Ін'єкційну лікарську форму одержують шляхом розчинення сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу і, при необхідності, бензоату і/або саліцилату у воді.

10 Як зазначені вище солі бензойної і саліцилової кислоти зазначають, наприклад, солі лужних металів, такі як натрієва і калієва солі та їм подібні, солі лужноземельних металів, такі як кальцієва і магнієва солі та їм подібні, амонієві солі, меглумінові солі, солі з органічними основами, такі як трометамол та їм подібні.

Концентрація сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу в ін'єкційній лікарській формі становить приблизно від 0,5 до 50 мас/о %, переважно приблизно від 3 до 20 мас/о %. Концентрація бензоату і/або саліцилату становить від 0,5 до 50 мас/о %, переважно від 3 до 20 мас/о %.

15 Ін'єкційна лікарська форма представленого винаходу може містити допоміжні речовини, що зазвичай використовуються в ін'єкції, наприклад, стабілізатор (наприклад, аскорбінову кислоту, піросульфит натрію), поверхнево-активну речовину (наприклад, Полісорбат 80, макроголь), солюбілізатор (наприклад, гліцерин, етанол), буферуючий агент (наприклад, фосфорну кислоту і її сіль лужного металу, лимонну кислоту і її сіль лужного металу), ізотонічний агент (наприклад, хлорид натрію, хлорид калію), диспергувальний агент (наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу, декстрин), рН коригуючий агент (наприклад, хлорводневу кислоту, гідроксид натрію), консервант (наприклад, етил параоксибензоат, бензойну кислоту), помічник розчинення (наприклад, концентрований гліцерин, меглумін), солюбілізуєчий агент (наприклад, пропіленгліколь, цукрозу), заспокійливий засіб (наприклад, глюкозу, бензиловий спирт) та їм подібні. Ці допоміжні речовини додаються в кількісному співвідношенні, що зазвичай використовується в ін'єкційних лікарських формах.

Перевага полягає в тому, що рН ін'єкційної лікарської форми можна доводити до 2-12, переважно до 2,5-8,0 шляхом додавання рН коригуючого агента.

30 Ін'єкційну лікарську форму одержують шляхом розчинення сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу і, необов'язково, бензоату і/або саліцилату і, якщо необхідно, згаданих вище допоміжних речовин у воді. Ці компоненти можна розчинити в будь-якому порядку і можуть бути відповідно розчинені згідно з стандартним способом одержання ін'єкційних лікарських форм.

35 Водний розчин для ін'єкції може переважно нагріватися, альтернативно, наприклад, піддаватися стерилізаційному фільтруванню, стерилізації при високому тиску і високій температурі і т.п., з одержанням ін'єкційної лікарської форми, як у випадку одержання звичайної ін'єкційної лікарської форми.

40 Перевага полягає в тому, що водний розчин ін'єкційної лікарської форми можна піддавати стерилізації при високому тиску і високій температурі, наприклад, при 100 – 121°C протягом 5 – 30 хвилин.

Крім того, лікарська форма може бути у формі розчину з антибактеріальною активністю для можливості використання її як багатодозової форми і для розподіленого введення.

[2] Лікарська форма з уповільненим вивільненням або лікарська форма з негайним вивільненням і їх одержання.

45 Переважна лікарська форма з уповільненим вивільненням складається з ядра, яке містить сполуку представленого винаходу або супутній лікарський засіб, на яке, необов'язково, нанесений шар агента для нанесення покриття, такого як водонерозчинна речовина або здатний до набухання полімер. Наприклад, перевага надається лікарській формі з уповільненим вивільненням для перорального введення у вигляді дозованої форми для вживання один раз на день.

50 Як водонерозчинну речовину, яка використовується у агенті для нанесення покриття, зазначають, наприклад, етери целюлози, такі як етилцелюлоза, бутилцелюлоза і т.п., естери целюлози, такі як целюлози ацетат, целюлози пропіонат і т.п., полівінілові естери, такі як полівінілацетат, полівінілбутират і т.п., співполімери акрилової кислоти/метакрилової кислоти, метилметакрилатні співполімери, етоксietилметакрилатні/цинамоетилметакрилатні/аміноалкілметакрилатні співполімери, поліакрилову кислоту, поліметакрилову кислоту, співполімери алкіламідів метакрилової кислоти, полі(метилметакрилат), поліметакрилат, поліметакриламід, аміноалкілметакрилатні співполімери, полі(метакриловий ангідрид), гліцидилметакрилатний співполімер, зокрема, полімери на основі акрилової кислоти, такі як Еудрагіт (виробництва Rohm Pharma), такий як

Еудрагіт RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (етилакрилат/метилметакрилат/триметилхлоридметакрилат/етиламонію полімер), Еудрагіт RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (етилакрилат/метилметакрилат/триметилхлоридметакрилат/етиламонію співполімер), Еудрагіт NE-30D (метилметакрилат/етилакрилат співполімер) і т.п., гідровані олії, такі як гідрована касторова олія (наприклад, Lubri wax (виробництва Freund Corporation) та їм подібні), воски, такі як карнаубський віск, естер жирної кислоти та гліцерину, парафін і т.п., естери полігліцерину та жирної кислоти, та їм подібні.

Як здатному до набухання полімеру, перевага надається полімерам, що мають кислотну групу, здатну до дисоціації, і проявляють рН-залежне набухання, і перевага надається полімерам, що мають кислотну групу, здатну до дисоціації, які проявляють незначне набухання в кислому середовищі, такому як шлунок і інтенсивно набухають у нейтральному середовищі, такому як тонкий і товстий кишечник.

Прикладами такого полімеру, що має кислотну групу, здатну до дисоціації і проявляє рН-залежне набухання, зазначають полімер поперечнозшитий поліакрилової кислоти, такий як Карбомер 934P, 940, 941, 974P, 980, 1342 і т.п., полікарбофіл і полікарбофіл кальцію (два останніх виробництва BF Goodrich), Hiviswako 103, 104, 105, 304 (всі виробництва Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) та їм подібні.

Агент для нанесення шару покриття, що використовується в лікарській формі з уповільненим вивільненням, також може містити гідрофільну речовину.

Як гідрофільна речовина можуть бути зазначені, наприклад, полісахариди, які можуть містити сульфатну групу, такі як пулулан, декстрин, альгінат лужного металу і т.п., полісахариди, що мають гідроксиалкільну або карбоксиалкільну групу, такі як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза і т.п., метилцелюлоза, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, поліетиленгліколь і т.п.

Вміст водонерозчинної речовини, що входить до складу агента для нанесення шару покриття лікарської форми з уповільненим вивільненням, становить від приблизно 30 до приблизно 90 % (мас/мас), переважно від приблизно 35 до приблизно 80 % (мас/мас), більш переважно від приблизно 40 до приблизно 75 % (мас/мас), вміст здатного до набухання полімеру, становить від приблизно 3 до приблизно 30 % (мас/мас), переважно від приблизно 3 до приблизно 15 % (мас/мас). Агент для нанесення шару покриття також може містити гідрофільну речовину, і в цьому випадку, вміст гідрофільної речовини, що входить до складу агента для нанесення шару покриття, становить від приблизно 50 % (мас/мас) або менше, переважно від приблизно 5 до приблизно 40 % (мас/мас), більш переважно від приблизно 5 до приблизно 35 % (мас/мас). Як використовується в цьому документі, % (мас/мас) означає % за масою, виходячи із складу агента для нанесення шару покриття, який одержують шляхом видалення розчинника із розчину агента для нанесення шару покриття (наприклад, води, нижчих спиртів, таких як метанол, етанол і т.п.).

Нижче наводиться приклад виготовлення лікарської форми з уповільненим вивільненням шляхом одержання ядра, що містить лікарські засоби, з наступним нанесенням на одержане ядро розчину агента для нанесення шару покриття, одержаного шляхом розчинення при нагріванні водонерозчинної речовини або здатного до набухання полімеру та їм подібних, або шляхом розчинення, або диспергування такої речовини у розчиннику.

I. Одержання ядра, що містить лікарський засіб

Форма ядра, що містить лікарський засіб, покритого агентом для нанесення шару покриття (надалі в цьому документі іноді просто згадується як ядро) спеціально не обмежується, і переважно формується з частинок, таких як гранули або дрібні частинки.

Коли ядро складається з гранул або дрібних частинок, воно має середній розмір частинки переважно від приблизно 150 до приблизно 2000 мкм, більш переважно від приблизно 500 до приблизно 1400 мкм.

Ядро може бути одержане за допомогою звичайного способу. Наприклад, лікарський засіб змішують з придатним ексціпієнтом, зв'язувальною речовиною, дезінтегрувальним агентом, змащувальним агентом, стабілізатором і т.п., і потім піддають вологому екструзійному гранулюванню, гранулюванню у псевдозрізженому стані або їм подібним, одержуючи ядро.

Вміст лікарських засобів в ядрі складає від приблизно 0,5 до приблизно 95 % (м/м), переважно від приблизно 5,0 до приблизно 80 % (мас/мас), більш переважно від приблизно 30 до приблизно 70 % (мас/мас).

Як ексціпієнт, що міститься в ядрі, використовують сахариди, такі як цукроза, лактоза, маніт, глюкоза і т.п., крохмаль, кристалічну целюлозу, фосфат кальцію, кукурудзяний крохмаль і т.п. Серед них, перевага надається кристалічній целюлозі і кукурудзяному крохмалю.

Як зв'язувальна речовина використовуються, наприклад, полівініловий спирт, гідроксипропілцелюлоза, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, Плуронік F68, аравійська камедь, желатин, крохмаль і т.п... Як дезінтегрувальний агент використовуються, наприклад, кальцій карбоксиметилцелюлоза (ECG505), натрій кроскармелоза (Ac-Di-Sol), поперечнозшитий полівінілпіролідон (Кросповідон), низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза (L-HPC) і т.п... Серед них, перевага надається гідроксипропілцелюлозі, полівінілпіролідону і низько-заміщеній гідроксипропілцелюлозі. Як змащувальний агент і антикоагулянт використовуються, наприклад, тальк, стеарат магнію і його неорганічні солі, і як змащувальний агент використовуються, наприклад, поліетиленгліколь і т.п... Як стабілізатор використовуються, наприклад, кислоти, такі як винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота і т.п...

Як лікарська форма з негайним вивільненням можуть використовуватись засоби для перорального введення і засоби для парентерального введення, такі як ін'єкція та їм подібні, і перевага надається засобам для перорального введення.

Лікарська форма з негайним вивільненням на додаток до активного інгредієнта лікарського засобу, зазвичай, може містити носії, допоміжні речовини і ексціпієнти (надалі в цьому документі іноді згадується як ексціпієнт), які зазвичай використовуються в фармацевтичній галузі. Використовуваний ексціпієнт спеціально не обмежуються доти, доки він є ексціпієнтом, що зазвичай використовується в фармацевтичній галузі. Наприклад, як ексціпієнт для твердої лікарської форми для перорального введення зазначають лактозу, крохмаль, кукурудзяний крохмаль, кристалічну целюлозу (Avicel PH101, виробництва Asahi Kasei Corporation та їм подібні), порошкоподібний цукор, гранулований цукор, маніт, світлий безводний силікагель, карбонат магнію, карбонат кальцію, L-цистеїн та їм подібні, і перевага надається кукурудзяному крохмалю і маніту. Будь-який з цих ексціпієнтів може використовуватись окремо або в комбінації двох або більше. Кількість ексціпієнта становить, наприклад, від приблизно 4,5 до приблизно 99,4 мас/мас %, переважно від приблизно 20 до приблизно 98,5 мас/мас %, більш переважно від приблизно 30 до приблизно 97 мас/мас %, виходячи із загальної маси лікарської форми з негайним вивільненням.

Вміст лікарського засобу в лікарській формі з негайним вивільненням може прийнятно вибиратись в інтервалі від приблизно 0,5 % до приблизно 95 мас/мас %, переважно від приблизно 1 % до приблизно 60 мас/мас % від загальної маси лікарської форм з негайним вивільненням.

Якщо лікарська форма з негайним вивільненням є твердою лікарською формою для перорального введення, вона, на додаток до компонентів описаних вище, містить дезінтегрувальний агент. Як згаданий дезінтегрувальний агент використовуються, наприклад, кальцію карбоксиметилцелюлоза (ECG 505, виробництва Gotoku Yakuhin), натрій кроскармелоза (наприклад, Actisol, виробництва Asahi Kasei Corporation), кросповідон (наприклад, Kollidon CL, виробництва BASF), низько-заміщена гідроксипропілцелюлоза (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), карбоксиметилкрохмаль (Matsutani Kagaku K.K.), натрій карбоксиметилкрохмаль (Exprotab, виробництва Kimura Sangyo), частково прежелатинізований крохмаль (PCS, виробництва Asahi Kasei Corporation) та їм подібні і, наприклад, можуть використовуватись дезінтегрувальні агенти, що дезінтегрують гранулу шляхом абсорбування води при контакті з водою, набухання або утворюючи канал між активним компонентом і ексціпієнтом, що входять до складу ядра. Будь-який з цих дезінтегрувальних агентів може бути використаний окремо або в комбінації двох або більше. Кількість використовуваного дезінтегрувального агента може бути прийнятно вибрана в залежності від типу і загальної кількості використовуваного лікарського засобу, профілю вивільнення та т.п. і, наприклад, кількість становить від приблизно 0,05 до приблизно 30 мас/мас %, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 15 мас/мас %, виходячи із загальної маси лікарської форми з негайним вивільненням.

Якщо лікарська форма з негайним вивільненням є твердою лікарською формою для перорального введення, вона може, крім того, на додаток до компонентів описаних вище, містити допоміжні речовини, що зазвичай використовуються в твердій лікарській формі. Як таку допоміжну речовину використовують зв'язувальний агент (наприклад, цукрозу, желатин, порошкоподібну аравійську камедь, метилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, полівінілпіролідон, пуллан, декстрин та їм подібні), змащувальний агент (поліетиленгліколь, стеарат магнію, тальк, світлий безводний силікагель (наприклад, Аеросил (виробництва Nippon Aerosil)), поверхнево-активну речовину (наприклад, аніонні поверхнево-активні речовини, такі як натрій алкілсульфат і йому подібні, неіонні поверхнево-активні речовини, такі як жирний естер поліоксетилену і жирний

естер поліоксиетиленсорбіту, похідні поліоксиетиленкасторової олії та їм подібні), барвник (наприклад, смолоподібний барвник, карамель, заліза оксид червоний, оксид титану, рибофлавіни), при необхідності, смаковий коригент (наприклад, підсолоджувач, ароматизатор та їм подібні), адсорбент, консервант, змочувальний агент, антистатик та їм подібні. Крім того, як стабілізатор може бути також додана органічна кислота, така як винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота або їм подібні.

Як вищезгадувану зв'язувальну речовину переважно використовують гідроксипропілцелюлозу, поліетиленгліколь і полівінілпіролідон та їм подібні.

Лікарська форма з негайним вивільненням може бути одержана на основі стандартної технології одержання лікарських засобів шляхом змішування вищезазначених компонентів, при необхідності, додаткового розтирання суміші, та її формування. Вищезгадане змішування здійснюють загально використовуваними способами, наприклад, змішуванням, розтиранням і т.п. Зокрема, якщо одержують лікарську форму з негайним вивільненням, наприклад, у вигляді частинок, вона може бути одержана таким же способом, як і вищезгаданий спосіб одержання ядра для лікарської форми з уповільненим вивільненням, шляхом змішування компонентів з використанням вертикального глянулятора, універсального пластикатора для розтирання суміші (виробництва Hata Tekkoshu), гранулятора із псевдозрідженим шаром FD-5S (виробництва Powrex Corporation) і т.п., з наступним гранулюванням суміші шляхом вологого екструзійного гранулювання або гранулювання у псевдозрідженому шарі і т.п...

Одержані таким чином лікарська форма з негайним вивільненням і лікарська форма з уповільненим вивільненням можуть бути змішані, як вони є, або разом з прийнятними фармацевтичними ексципієнтами та їм подібними за допомогою звичайного способу, потім, можуть бути введені одночасно або введені в комбінації з деяким інтервалом часу, або вони можуть бути виготовлені у вигляді єдиної лікарської форми для перорального введення (наприклад, гранула, дрібна частинка, таблетка, капсула та їм подібні), як вони є, або виготовлені у вигляді єдиної лікарської форми для перорального введення, відповідно разом з фармацевтичними ексципієнтами. Припустимо також, що обидві лікарські форми можуть бути виготовлені у формі гранул або дрібних частинок і поміщені в окрему капсулу для використання як лікарської форми для перорального введення.

[3] Сублінгвальна таблетка, булавна або лікарська форма, що швидко дезінтегрує у ротовій порожнині, і її одержання.

Сублінгвальна таблетка, булавні або засоби, що швидко дезінтегрують у ротовій порожнині, можуть бути у вигляді твердої лікарської форми, такої як таблетка і т.п., або можуть бути у формі орального мукозального пластиру (плівки).

Як сублінгвальному, булавному або засобу, що швидко дезінтегрує у ротовій порожнині, перевага надається лікарській формі, що містить сполуку представленого винаходу або супутній лікарський засіб і ексципієнт. Лікарська форма також може містити допоміжні речовини, такі як змашувальний агент, ізотонічний агент, гідрофільний носій, здатний до диспергування у воді полімер, стабілізатор та їм подібні. Крім того, з ціллю покращення абсорбції і підвищення біодоступності, лікарська форма може також містити  $\beta$ -циклодекстрин або похідні  $\beta$ -циклодекстрину (наприклад, гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин та їм подібні).

Як згаданий вище ексципієнт зазначають, лактозу, цукрозу, D-маніт, крохмаль, кристалічну целюлозу, світлий безводний силікагель та їм подібні. Як змашувальний агент зазначають стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, колоїдний силікагель та їм подібні, і зокрема, перевага надається стеарату магнію і колоїдному силікагелю. Як ізотонічний агент зазначають хлорид натрію, глюкозу, фруктозу, маніт, сорбіт, лактозу, сахарозу, гліцерин, сечовину та їм подібні, і зокрема, перевага надається маніту. Як гідрофільний носій зазначають наприклад, здатні до набухання гідрофільні носії, такі як кристалічна целюлоза, етилцелюлоза, поперечно зшитий полівінілпіролідон, світлий безводний силікагель, кремнієву кислоту, дикальцій фосфат, карбонат кальцію та їм подібні, і зокрема, перевага надається кристалічній целюлозі (наприклад, мікрокристалічній целюлозі та їм подібним). Як здатний до диспергування у воді полімер зазначають смоли (наприклад, трагакантову камедь, аравійську камедь, гуарову смолу), алгірати (наприклад, алгірат натрію), похідні целюлози (наприклад, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу), желатин, водорозчинний крохмаль, поліакрилові кислоти (наприклад, Карбомер), поліметакрилову кислоту, полівініловий спирт, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, полікарбофіл, аскорбінову кислоту, пальмітати та їм подібні, і зокрема, перевага надається гідроксипропілметилцелюлозі, поліакриловій кислоті, алгірату, желатину, карбоксиметилцелюлозі, полівінілпіролідону, поліетиленгліколю і т. п... Зокрема, гідроксипропілметилцелюлоза є переважною. Як стабілізатор, зазначають цистеїн, тіосорбіт,

винну кислоту, лимонну кислоту, карбонат натрію, аскорбінову кислоту, гліцин, сульфат натрію та їм подібні, і зокрема, перевага надається лимонній кислоті і аскорбіновій кислоті.

Сублінгвальний, букальний або засіб, що швидко дезінтегрує у ротовій порожнині, може бути одержаний шляхом змішування сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу і ексціпієнта за допомогою способу, відомого *per se*. Крім того, при необхідності, можуть бути примішані визначені вище допоміжні речовини, такі як змащувальний агент, ізотонічний агент, гідрофільний носій, здатний до диспергування у воді полімер, стабілізатор, барвник, підсолоджувач, консервант та їм подібні. Сублінгвальний, букальний або засіб, що швидко дезінтегрує у ротовій порожнині, одержують шляхом змішування описаних вище компонентів одночасно або з деяким інтервалом часу, потім суміш пресують у таблетки. Для забезпечення придатної твердості, є припустимим, при необхідності, зволоження компонентів перед і після таблетування з використанням розчинника, такого як вода, спирт та їм подібних, з наступним висушуванням, одержуючи продукт.

При одержанні орального мукозального пластиру (плівки), сполуку представленого винаходу або супутній лікарський засіб і описаний вище, здатний до диспергування у воді полімер (переважно, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу), ексціпієнт та їм подібні розчиняють в розчиннику, такому як вода і їй подібних і потім з одержаного розчину відливають плівку. Крім того, можуть також бути додані допоміжні речовини, такі як пластифікатор, стабілізатор, антиоксидант, консервант, барвник, буферуючий агент, підсолоджувач та їм подібні. Для надання плівці необхідної еластичності можуть бути додані гліколі, такі як поліетиленгліколь, пропіленгліколь та їм подібні, або для підвищення адгезії плівки до поверхні слизової оболонки ротової порожнини може бути також доданий біоадгезивний полімер (наприклад, полікарбофіл, карбопол). При відливанні розчин виливають на неадгезивну поверхню, розпилюють рівномірною товщиною (переважно, приблизно від 10 до 1000 мікрон), використовуючи напилувальний пристрій, такий як ракельний ніж і т.п., потім розчин висушують з утворенням плівки. Перевага полягає в тому, що, одержану таким чином плівку сушать при кімнатній температурі або при нагріванні, і потім нарізують на шматочки бажаної площини.

Як переважну лікарську форму, що швидко дезінтегрує у ротовій порожнині, зазначають наприклад, тверді засоби, що швидко розпадаються, що складаються з твердої сітчастої основи, яка містить сполуку представленого винаходу або супутній лікарський засіб і водорозчинний або вододифузуючий носій, що є інертним відносно сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу. Сітчаста основа утворюється шляхом сублімування розчинника з твердої композиції, що містить розчин сполуки представленого винаходу або супутній лікарський засіб в придатному розчиннику.

Перевага полягає в тому, що композиція, яка швидко дезінтегрує у ротовій порожнині, містить матрикс-утворюючий агент і вторинний компонент, на додаток до сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу.

Приклади матрикс-утворюючого агента включають желатини, декстрини, тваринні або рослинні протеїни, такі як желатини, декстрини, протеїни з сої, пшениці, насіння псиліум та їм подібні; каучукові речовини, такі як аравійська камедь, гуарова смола, агар, ксантан та їм подібні; полісахариди; альгінові кислоти; карбоксиметилцелюлози; карагінани; декстрини; пектини; синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон та їм подібні; речовини, що є похідними комплексу желатин-аравійська камедь та їм подібні. Крім того, матрикс-утворюючий агент включає сахариди, такі як маніт, декстроза, лактоза, галактоза, трегалоза та їм подібні; циклічні сахариди, такі як циклодекстрин і йому подібні; неорганічні солі, такі як фосфат натрію, хлорид натрію, силікат алюмінію та їм подібні; амінокислоти, що мають від 2 до 12 атомів вуглецю, такі як гліцин, L-аланін, L-аспарагінова кислота, L-глутамінова кислота, L-гідроксипролін, L-ізолейцин, L-лейцин, L-фенілаланін та їм подібні.

Один або декілька матрикс-утворюючих агентів можуть бути включені в розчин або суспензію перед отвердженням. Такий матрикс-утворюючий агент може бути присутній на додаток до поверхнево-активної речовини, або може бути присутній і за відсутності поверхнево-активної речовини. Матрикс-утворюючі агенти не тільки забезпечують утворення матриксу, але також допомагають підтримати дифузію сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу в розчині або суспензії.

Композиція може містити вторинні компоненти, такі як консервант, антиоксидант, поверхнево-активну речовину, загусник, барвник, рН коригувальний агент, ароматизатор, підсолоджувач, смакувальний агент та їм подібні. Як придатний барвник, зазначають червоний, чорний і жовтий оксиди заліза, FD & C барвники, такі як FD & C Blue 2 і FD & C Red 40 та їм подібні, виробництва Ellis and Everard. Приклади придатних ароматизаторів включають аромат м'яти, малини, лакриці, апельсину, лимону, грейпфруту, карамелі, ванілі, вишні, винограду та їх

комбінації. Приклади придатного рН коригуючого агента включають лимонну кислоту, винну кислоту, фосфорну кислоту, хлорводневу кислоту і малеїнову кислоту. Приклади придатного підсолоджувача включають аспартам, ацесульфам К і тауматин та їм подібні. Приклади придатного смакового агента включають бікарбонат натрію, іонобмінну смолу, циклодекстрин, що включає сполуки, адсорбенти і мікроінкапсулюваний апоморфін.

Лікарська форма містить сполуку представленого винаходу або супутній лікарський засіб в кількості зазвичай від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 30 мас. % і, переважно, є лікарськими формами (такими як зазначені вище засоби для сублінгвального, букального шляху введення та їм подібні), що можуть забезпечувати 90 % або більше розчинення (у воді) сполуки представленого винаходу або супутнього лікарського засобу в діапазоні часу від приблизно 1 до приблизно 60 хвилин, переважно від приблизно 1 хвилини до приблизно 15 хвилин, більш переважно від приблизно 2 хвилин до приблизно 5 хвилин, і лікарськими формами, що швидко дезінтегрують у ротовій порожнині, які дезінтегрують в межах від приблизно 1 до приблизно 60 секунд, переважно від приблизно 1 до приблизно 30 секунд, більш переважно від приблизно 1 до приблизно 10 секунд, після потрапляння у ротову порожнину.

Вміст зазначеного вище ексціпієнта становить від приблизно 10 до приблизно 99 мас. %, переважно від приблизно 30 до приблизно 90 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Вміст  $\beta$ -циклодекстину або похідної  $\beta$ -циклодекстину становить від приблизно 0 до приблизно 30 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Вміст змащувального агента становить від приблизно 0,01 до приблизно 10 мас. %, переважно від приблизно 1 до приблизно 5 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Вміст ізотонічного агента становить від приблизно 0,1 до приблизно 90 мас. %, переважно від приблизно 10 до приблизно 70 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Вміст гідрофільного носія становить від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, переважно від приблизно 10 до приблизно 30 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Вміст здатного до диспергування у воді полімеру, становить від приблизно 0,1 до приблизно 30 мас. %, переважно від приблизно 10 до приблизно 25 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Вміст стабілізатора становить від приблизно 0,1 до приблизно 10 мас. %, переважно від приблизно 1 до приблизно 5 мас. %, виходячи із загальної маси лікарської форми. Крім того, визначена вище лікарська форма, при необхідності, може містити допоміжні речовини, такі як барвник, підсолоджувач, консервант та їм подібні.

Дозування комбінованого агента представленого винаходу змінюється в залежності від виду сполуки представленого винаходу, віку, маси тіла, стану, форми лікарського засобу, способу введення, періоду часу введення та їм подібного і, наприклад, для ракового пацієнта (дорослого, з масою тіла: приблизно 60 кг), комбінований агент вводиться внутрішньовенно, в дозі від приблизно 0,01 до приблизно 1000 мг/кг/день, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг/кг/день, більш переважно від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг/кг/день, зокрема, від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг/кг/день, особливо від приблизно 1,5 до приблизно 30 мг/кг/день, в перерахунку на сполуку представленого винаходу або супутній лікарський засіб, відповідно, один раз або частинами декілька разів на день. Звичайно, оскільки, як визначено вище, доза може змінюватись в залежності від різноманітних умов, іноді можуть бути достатніми кількості менші, ніж визначене вище дозування, крім того, іноді можуть призначатись кількості вищі, ніж у вказаних інтервалах.

Кількість супутнього лікарського засобу може встановлюватись будь-якої величини, за умови, що не виникають побічні ефекти. Добова доза у перерахунку на супутній лікарський засіб змінюється в залежності від складності захворювання, віку, статі, маси тіла, відмінностей чутливості у суб'єкта, якому призначають лікування, періоду лікування, інтервалу і характеристик, рецептури, виду фармацевтичного препарату, виду активного компонента і т.п., і спеціально не обмежується, і кількість лікарського препарату у випадку перорального введення, наприклад, зазвичай становить від приблизно 0,001 до 2000 мг, переважно від приблизно 0,01 до 500 мг, більш переважно від приблизно 0,1 до 100 мг на 1 кг маси тіла ссавця, яка зазвичай вводиться один раз або частинами до 4 разів на день.

При введенні комбінованого агента представленого винаходу, сполука представленого винаходу може вводиться після введення супутнього лікарського засобу або супутній лікарський засіб може вводиться після введення сполуки представленого винаходу, хоча вони можуть вводиться і одночасно. Коли вони вводяться з деякими інтервалами, інтервали змінюються в залежності від активного інгредієнта, що вводиться, форми лікарського засобу і способу введення і, наприклад, коли спочатку вводиться супутній лікарський засіб, сполука представленого винаходу може вводиться в інтервалі часу від 1 хвилини до 3 днів, переважно

від 10 хвилин до 1 дня, більш переважно від 15 хвилин до 1 години після введення супутнього лікарського засобу. Коли спочатку вводиться сполука представленого винаходу, супутній лікарський засіб може вводиться через проміжок від 1 хвилини до 1 дня, переважно від 10 хвилин до 6 годин, більш переважно від 15 хвилин до 1 години після введення сполуки представленого винаходу.

В переважному способі введення, наприклад, супутній лікарський засіб, який сформований у лікарську форму для перорального введення, вводиться перорально в добовій дозі приблизно 0,001-200 мг/кг, і приблизно через 15 хв. вводиться сполука представленого винаходу, яка сформована у лікарську форму для перорального введення, в добовій дозі приблизно від 0,005 до 100 мг/кг.

Крім того, сполука даного винаходу або комбінований агент даного винаходу можуть використовуватися одночасно з безмедикаментозною терапією. Точніше, сполука даного винаходу або комбінований агент даного винаходу можуть поєднуватися з безмедикаментозною терапією, такою як (1) хірургія, (2) гіпертензивна хіміотерапія з використанням ангіотензину II і т.п., (3) генна терапія, (4) термотерапія, (5) кріотерапія, (6) лазерне припалювання, (7) радіотерапія і т. п.

Наприклад, використовуючи сполуку даного винаходу або комбінований агент даного винаходу перед або після хірургічного втручання і т.п., або перед, або після комбінованого лікування двома або трьома їх видами, можуть бути досягнуті такі ефекти, як запобігання появі резистентності, пролонгування безрецидивної виживаності, пригнічення метастазування раку або повторних проявів, продовження життя та їм подібні.

Крім того, можливо поєднувати лікування сполукою даного винаходу або комбінованим агентом даного винаходу з допоміжною терапією [(i) введення антибіотиків (наприклад,  $\beta$ -лактамного типу, таких як панспорин і подібні, макролідного типу, такі як кларитроміцин та їм подібні) для лікування ускладнень внаслідок різних інфекційних захворювань, (ii) введення висококалорійних вливань, амінокислотних препаратів або загальних вітамінних препаратів для компенсування недостатності харчування, (iii) введення морфіну для послаблення болю, (iv) введення медикамента для пом'якшення побічних ефектів, таких як нудота, блювота, анорексія, діарея, лейкопенія, тромбоцитопенія, зменшення концентрації гемоглобіну, втрата волосся, гепатопатія, нефропатія, ДВЗ-синдром, лихоманка та їм подібні і (v) введення медикамента для пригнічення множинної стійкості до лікарських препаратів проти раку і т.п.].

Переважно сполуку даного винаходу або комбінований агент даного винаходу вводять перорально (включаючи препарати з уповільненим вивільненням), внутрішньовенно (включаючи болюси, інфузії та катрати), підшкірно та внутрішньом'язово (включаючи болюси, інфузії та препарати з уповільненим вивільненням), трансдермально, внутрішньопухлинно або проксимально перед або після здійснення вищеописаного лікування.

Як період для введення сполуки даного винаходу або комбінованого агента даного винаходу перед хірургічним втручанням і т.п. може бути, наприклад, зазначений період, в якому здійснюють 1-разове введення протягом від 30 хвилин до 24 годин до хірургічного втручання і т.п., або введення в 1 – 3 цикли за період від приблизно 3 місяців до 6 місяців перед хірургічним втручанням і т.п. В такий спосіб хірургічне втручання і т.п. може бути здійснене легко, оскільки, наприклад, ракова тканина повинна бути зменшитися внаслідок введення сполуки даного винаходу або комбінованого агента даного винаходу перед хірургічним втручанням і т.п....

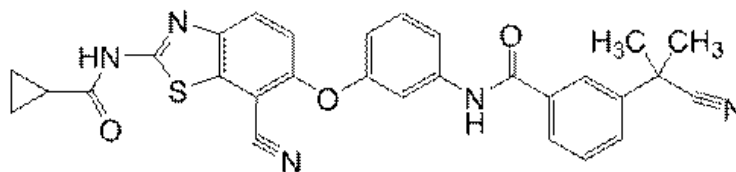
Як період для введення сполуки даного винаходу або комбінованого агента даного винаходу після хірургічного втручання і т.п., може бути, наприклад, зазначений період, протягом якого здійснюють повторне введення за час від приблизно декількох тижнів до 3 місяців після хірургічного втручання і т.п. Таким чином, підвищується ефект хірургічного втручання і т.п. завдяки введенню сполуки даного винаходу або комбінованого агента даного винаходу після хірургічного втручання і т.п....

#### Приклади

Даний винахід пояснюється детально з наступним посиланням на Приклади, Приклади Рецептур, Експериментальні Приклади та Тестові Приклади, які не повинні розглядатися як обмежувальні.

#### Приклад 1

Одержання N-[3-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду



(i) Одержання 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-(3-гідроксифеніл)бензаміду

3-(1-Ціано-1-метилетил)бензойну кислоту (20,0 г, 105 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурани (105 мл), і додавали оксалілхлорид (10,8 мл, 126 ммоль) і N,N-диметилформамід (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і випарювали розчинник при зниженому тиску, одержуючи 3-(1-ціано-1-метилетил)бензоїлхлорид. До розчину 3-амінофенолу (11,4 г, 105 ммоль) у тетрагідрофурани (200 мл) додавали суспензію гідрокарбонату натрію (26,5 г, 315 ммоль) у воді (315 мл) і суміш інтенсивно перемішували при кімнатній температурі. Додавали краплями одержаний вище розчин 3-(1-ціано-1-метилетил)бензоїлхлориду у тетрагідрофурани (105 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. До реакційної суміші додавали етилацетат (300 мл) і відділяли водний шар. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (300 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержану тверду речовину промивали сумішшю розчинників (1:1) діізопропілового етеру і н-гексану, одержуючи вказану в заголовку сполуку (27,0 г, 92 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,75 (6H, c), 6,36 – 6,65 (1H, м), 7,04 – 7,20 (2H, м), 7,27 – 7,38 (1H, м), 7,59 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,66-7,80 (1H, м), 7,91 (1H, дт, J=7,8, 1,2 Гц), 8,01 (1H, т, J=1,8 Гц), 9,44 (1H, c), 10,18 (1H, c).

(ii) Одержання 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-[3-(2-ціано-4-нітрофеноксифеніл)бензаміду

До розчину 3-ціано-4-фторнітробензолу (1,76 г, 10,5 ммоль) і 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-(3-гідроксифеніл)бензаміду (2,97 г, 10,5 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали карбонат калію (2,17 г, 15,7 ммоль) і суміш перемішували при 70°C протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нерозчинний матеріал відфільтровували, до фільтрату додавали воду (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (200 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (100 мл×2), сушили над безводним сульфатом натрію і нерозчинний матеріал відфільтровували. Одержаний органічний шар очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,21 г, 94 %) у вигляді жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,75 (6H, c), 7,01 – 7,19 (2H, м), 7,55 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,61 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,68-7,80 (2H, м), 7,81 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,89 – 7,99 (1H, м), 8,03 (1H, т, J=1,7 Гц), 8,48 (1H, дд, J=9,4, 2,8 Гц), 8,88 (1H, д, J=2,8 Гц), 10,56 (1H, c).

(iii) Одержання N-[3-(4-аміно-2-ціанофеноксифеніл)-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

Суспензію 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-[3-(2-ціано-4-нітрофеноксифеніл)бензаміду (4,18 г, 9,80 ммоль), хлориду кальцію (3,43 г, 29,4 ммоль) і відновленого заліза (2,73 г, 49,0 ммоль) в суміші етанол (70 мл)/вода (7 мл) перемішували при нагріванні при 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і нерозчинний матеріал відфільтровували через шар целіту і промивали етанолом. Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (200 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (200 мл×2) і насиченим сольовим розчином (200 мл×2), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,18 г, 82 %) у вигляді жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,74 (6H, c), 5,48 – 5,66 (2H, ш c), 6,65 – 6,80 (1H, м), 6,86-7,05 (3H, м), 7,34 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,42 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,48-7,55 (1H, м), 7,58 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,69-7,81 (1H, м), 7,84-7,94 (1H, м), 8,00 (1H, т, J=1,7 Гц), 10,35 (1H, c).

(iv) Одержання N-[3-[(2-аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

Тіоціанат калію (1,84 г, 18,9 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (20 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину додавали N-[3-(4-аміно-2-ціанофеноксифеніл)-3-(1-ціано-1-метилетил)бензамід (1,5 г, 3,78 ммоль) і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину додавали краплями розчин бром (635 мг, 3,97 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) протягом 15

хвилин. Після завершення додавання краплями суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додавали розчин тіоціанату калію (0,734 г, 7,56 ммоль) і бром (241 мг, 1,51 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл), суміш потім перемішували протягом 1 години. Нерозчинний матеріал відфільтровували і промивали оцтовою кислотою. Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували в етилацетат (200 мл)/тетрагідрофуран (20 мл), промивали послідовно 1N водним розчином гідроксиду натрію (100 мл), 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (200 мл) і насиченим сольовим розчином (200 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат). Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,38 г, 81 %) у вигляді жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,74 (6H, c), 6,81-6,91 (1H, м), 7,04 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,41 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,49-7,67 (4H, м), 7,69-7,80 (1H, м), 7,84-7,95 (3H, м), 8,00 (1H, т, J=1,7 Гц), 10,39 (1H, c).

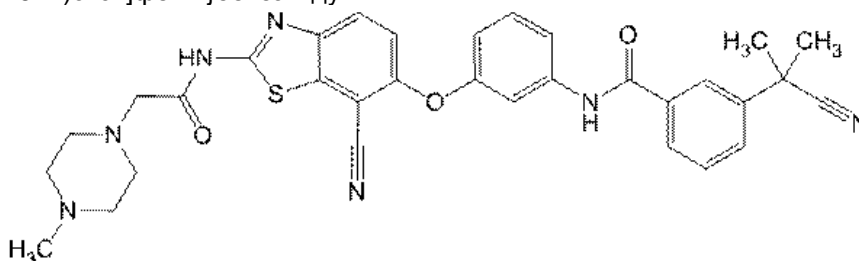
(v) Одержання N-[3-((7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

До розчину N-{3-[(2-аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл}-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду (150 мг, 0,33 ммоль) у піридині (2 мл) додавали циклопропанкарбонілхлорид (59 мкл, 0,66 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок суспендували в етилацетаті (50 мл), промивали 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл), послідовно, і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (119 мг, 69 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,90 – 1,09 (4H, м), 1,74 (6H, c), 1,96-2,10 (1H, м), 6,93 (1H, дд, J=7,7, 2,1 Гц), 7,20 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,45 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,54-7,68 (3H, м), 7,70-7,81 (1H, м), 7,91 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,00 (1H, т, J=1,7 Гц), 8,05 (1H, д, J=8,9 Гц), 10,43 (1H, c), 13,01 (1H, ш c).

#### Приклад 2

Одержання 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-{3-[(7-ціано-2-[(4-метилпіперазин-1-іл)ацетил]аміно}-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл}бензаміду

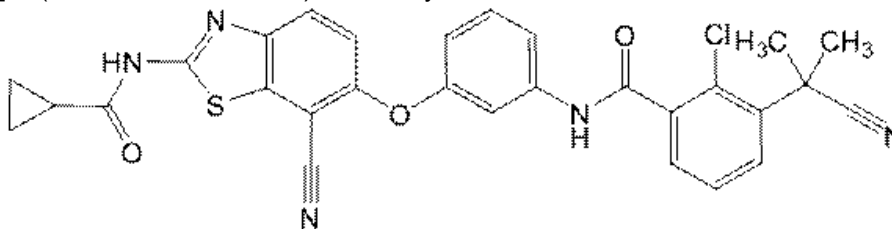


До розчину N-{3-[(2-аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл}-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду (150 мг, 0,33 ммоль), одержаного у Прикладі 1 (iv), у N,N-диметилацетаміді (3 мл), додавали хлорацетилхлорид (58 мкл, 0,73 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали 5 % водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (10 мл). Екстракт промивали насиченим сольовим розчином (10 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержаний залишок розчиняли у тетрагідрофурані (3 мл). До суміші додавали триетиламін (136 мкл, 0,99 ммоль) і 1-метилпіперазин (110 мкл, 0,99 ммоль), і суміш перемішували при 80°C протягом 8 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно водою (10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску і одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (метанол/етилацетат=0/100→15/85). Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (126 мг, 64 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,74 (6H, с), 2,17 (3H, с), 2,37 (4H, ш с), 2,56 (6H, ш с), 6,89-7,00 (1H, м), 7,20 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,45 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,54-7,68 (3H, м), 7,73-7,79 (1H, м), 7,91 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,00 (1H, т, J=1,7 Гц), 8,05 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,43 (1H, с).

#### Приклад 3

- 5 Одержання 2-хлор-N-[3-((7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду



#### (i) Одержання 2-(3-амінофенокси)-5-нітробензонітрилу

- 10 До розчину 2-фтор-5-нітробензонітрилу (5,00 г, 30,1 ммоль) і 3-амінофенолу (3,28 г, 30,1 ммоль) у N,N-диметилформаміді (30 мл) додавали карбонат калію (6,23 г, 45,2 ммоль) і суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нерозчинний матеріал відфільтровували і промивали етилацетатом (150 мл). Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (200 мл), промивали 5 % водним розчином
- 15 гідрокарбонату натрію (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), послідовно, і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=20/80→70/30) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан,
- 20 одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,09 г, 66 %) у вигляді жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 5,48 (2H, с), 6,31-6,37 (1H, м), 6,38 (1H, т, J=2,2 Гц), 6,51-6,58 (1H, м), 7,03 (1H, д, J=9,4 Гц), 7,11-7,20 (1H, м), 8,45 (1H, дд, J=9,4, 2,8 Гц), 8,82 (1H, д, J=2,8 Гц).

#### (ii) Одержання N-[3-(2-ціано-4-нітрофенокси)феніл]-2,2,2-трифторацетаміду

- 25 До розчину 2-(3-амінофенокси)-5-нітробензонітрилу (2,50 г, 9,79 ммоль) у тетрагідрофурані (25 мл) додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (1,62 мл, 11,6 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (200 мл), промивали послідовно водою (100 мл), 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (100 мл×2) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску,
- 30 одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,17 г, 92 %) у вигляді жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 7,09 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,17-7,22 (1H, м), 7,54-7,63 (1H, м), 7,63-7,72 (2H, м), 8,42-8,49 (1H, м), 8,89 (1H, д, J=2,6 Гц), 11,46 (1H, ш с).

#### (iii) Одержання N-[3-(4-аміно-2-ціанофенокси)феніл]-2,2,2-трифторацетаміду

- 35 До розчину N-[3-(2-ціано-4-нітрофенокси)феніл]-2,2,2-трифторацетаміду (2,81 г, 8,01 ммоль) у суміші 1-метилпіролідін-2-он (20 мл)/метанол (80 мл) додавали 10 % паладій на вугіллі (300 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин в атмосфері водню (1 атм). Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (200 мл), промивали послідовно водою (100 мл×2) і насиченим сольовим розчином (100 мл×2), і сушили над безводним сульфатом натрію.
- 40 Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=50/50→80/20) і фракцію, що містить цільовий продукт, концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,48 г, 97 %) у вигляді блідо-жовтого масла.

- 45 <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 5,55 (2H, с), 6,81 (1H, д, J=8,1 Гц), 6,88-6,94 (2H, м), 6,96-7,03 (1H, м), 7,22 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,32-7,42 (1H, м), 7,41-7,50 (1H, м), 11,28 (1H, ш с).

#### (iv) Одержання N-[3-[(2-аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл]-2,2,2-трифторацетаміду

- 50 Тіоціанат калію (2,89 г, 29,8 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (20 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину додавали N-[3-(4-аміно-2-ціанофенокси)феніл]-2,2,2-трифторацетамід (2,4 г, 7,47 ммоль) і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину краплями повільно додавали розчин бром (1,31 г, 8,21 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл). Після завершення додавання краплями, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12

годин. Одержаний нерозчинний матеріал жовтого кольору відфільтровували і промивали оцтовою кислотою. Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували в етилацетат (200 мл)/тетрагідрофуран (40 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (240 мл×2) і

насиченим сольовим розчином (240 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок, що був суспензією, промивали діізопропіловим етером, одержуючи

вказану в заголовку сполуку (1,68 г, 59 %) у вигляді жовтого порошку.  
<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 6,89-7,00 (1H, м), 7,06 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,35 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,44 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,51-7,59 (1H, м), 7,63 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,92 (2H, с), 11,30 (1H, с).

(v) Одержання N-(7-ціано-6-{3-[(трифторацетил)аміно]фенокси}-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксаміду

До розчину N-{3-[(2-аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл}-2,2,2-трифторацетаміду (1,5 г, 3,96 ммоль) у піридині (4 мл) додавали циклопропанкарбонілхлорид (467 мкл, 5.15 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (200 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (200 мл) і насиченим сольовим розчином (200 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→60/40) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,26 г, 63 %) у вигляді безбарвного порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,80 – 1,13 (4H, м), 1,92-2,11 (1H, м), 6,93-7,15 (1H, м), 7,22 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,35-7,73 (3H, м), 8,06 (1H, д, J=9,0 Гц), 11,0-12,1 (1H, ш с), 12,2-13,4 (1H, ш с).

(vi) Одержання N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксаміду  
 N-(7-Ціано-6-{3-[(трифторацетил)аміно]фенокси}-1,3-бензотіазол-2-

іл)циклопропанкарбоксамід (1,06 г, 2,37 ммоль) розчиняли у суміші розчинників тетрагідрофуран (25 мл)/метанол (25 мл)/вода (25 мл), додавали моногідрат гідроксиду літію (1,05 г, 25,7 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок повторно промивали водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,79 г, 95 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,90-1,14 (4H, м), 1,96-2,11 (1H, м), 5,33 (2H, с), 6,18-6,30 (2H, м), 6,37 – 6,49 (1H, м), 6,98-7,07 (1H, м), 7,10 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,00 (1H, д, J=9,1 Гц), 12,96 (1H, ш с).

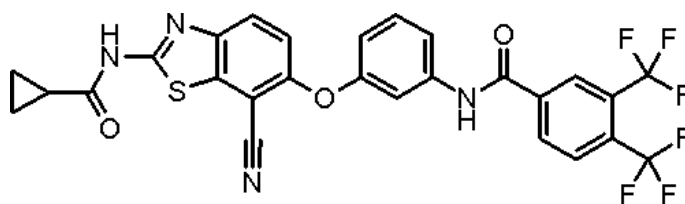
(vii) Одержання 2-хлор-N-[3-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

До розчину 2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензойної кислоти (76 мг, 0,339 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали оксалілхлорид (36 мкл, 0,420 ммоль) і N,N-диметилформамід (20 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (2 мл). До розчину додавали N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (100 мг, 0,29 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (15 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→80/20) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (129 мг, 81 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,95-1,05 (4H, м), 1,84 (6H, с), 1,94 – 2,08 (1H, м), 6,82-6,96 (1H, м), 7,21 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,43 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,48-7,62 (4H, м), 7,66 (1H, дд, J=7,7, 1,9 Гц), 8,05 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,72 (1H, с), 13,00 (1H, ш с).

Приклад 4

Одержання N-[3-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл]-3,4-біс(трифторметил)бензаміду

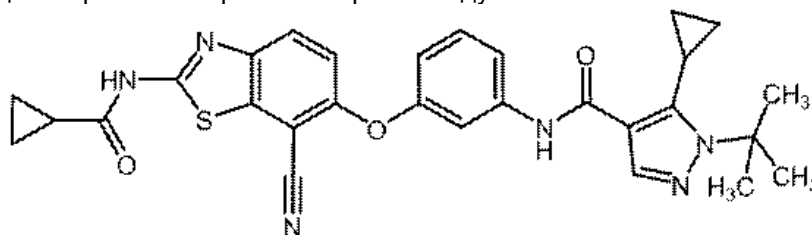


Суміш N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксаміду (100 мг, 0,285 ммоль), одержаного у Прикладі 3 (vi), 3,4-біс(трифторметил)бензойної кислоти (88 мг, 0,340 ммоль), гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (129 мг, 0,340 ммоль) і піридину (3 мл) перемішували при 60°C протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (15 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→80/20) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (119 мг, 71 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,87-1,12 (4H, м), 1,97-2,12 (1H, м), 6,82-7,11 (1H, м), 7,22 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,48 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,59 (1H, т, J=2,2 Гц), 7,62-7,70 (1H, м), 8,06 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,24 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,43 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,49 (1H, с), 10,76 (1H, с), 13,00 (1H, с).

#### Приклад 5

Одержання 1-трет-бутил-N-[3-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)феніл]-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоксаміду

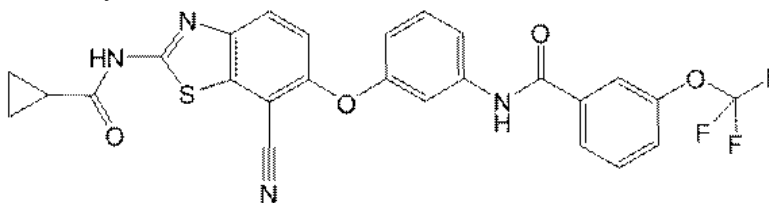


До розчину 1-трет-бутил-5-циклопропіл-1H-піразол-4-карбонової кислоти (71 мг, 0,342 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали оксалілхлорид (36 мкл, 0,420 ммоль) і N,N-диметилформамід (20 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (2 мл). До розчину додавали N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (100 мг, 0,29 ммоль), одержаний у Прикладі 3 (vi), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (15 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (7 мл) і насиченим сольовим розчином (7 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=50/50→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (111 мг, 72 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,60-0,78 (2H, м), 0,94-1,09 (6H, м), 1,68 (9H, с), 1,93-2,14 (2H, м), 6,76-6,90 (1H, м), 7,18 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,38 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,49-7,57 (2H, м), 7,59 (1H, с), 8,04 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,03 (1H, с), 12,99 (1H, с).

#### Приклад 6

Одержання N-[3-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)феніл]-3-(трифторметокси)бензаміду

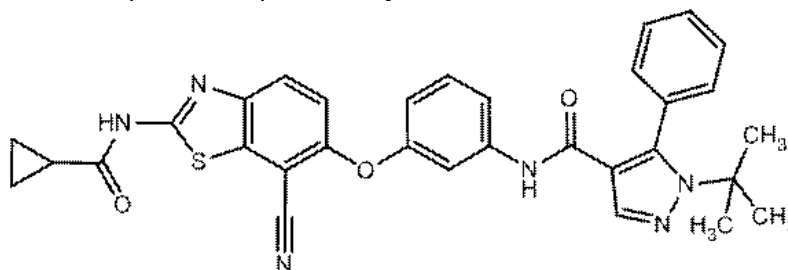


До розчину 3-(трифторметокси)бензойної кислоти (70 мг, 0,339 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали оксалілхлорид (36 мкл, 0,420 ммоль) і N,N-диметилформамід (20 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (2 мл). До розчину додавали N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (100 мг, 0,29 ммоль), одержаний у Прикладі 3 (vi), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (15 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→80/20) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (90 мг, 59 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,92-1,05 (4H, м), 1,96-2,12 (1H, м), 6,82-7,01 (1H, м), 7,21 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,45 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,56-7,74 (4H, м), 7,88 (1H, с), 7,98 (1H, дт, J=7,6, 1,3 Гц), 8,06 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,48 (1H, с), 13,00 (1H, с).

#### Приклад 7

Одержання 1-трет-бутил-N-[3-((7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]-5-феніл-1H-піразол-4-карбоксаміду

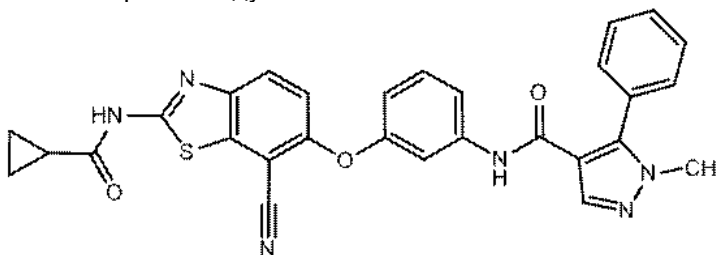


До розчину 1-трет-бутил-5-феніл-1H-піразол-4-карбонової кислоти (67 мг, 0,274 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали оксалілхлорид (29 мкл, 0,338 ммоль) і N,N-диметилформамід (20 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (2 мл). До розчину додавали N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (80 мг, 0,228 ммоль), одержаний у Прикладі 3 (vi), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (25 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (15 мл) і насиченим сольовим розчином (15 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=40/60→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (73 мг, 55 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,95-1,03 (4H, м), 1,36 (9H, с), 1,94-2,07 (1H, м), 6,74-6,83 (1H, м), 7,08 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,31 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,34-7,48 (7H, м), 8,00 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,04 (1H, с), 9,61 (1H, с), 12,99 (1H, ш с).

#### Приклад 8

Одержання N-[3-((7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]-1-метил-5-феніл-1H-піразол-4-карбоксаміду



До розчину 1-метил-5-феніл-1H-піразол-4-карбонової кислоти (55 мг, 0,271 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали оксалілхлорид (58 мкл, 0,676 ммоль) і N,N-диметилформамід (20 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-

диметилацетаміді (2 мл). До розчину додавали N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (80 мг, 0,228 ммоль), одержаний у Прикладі 3 (vi), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (25 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (15

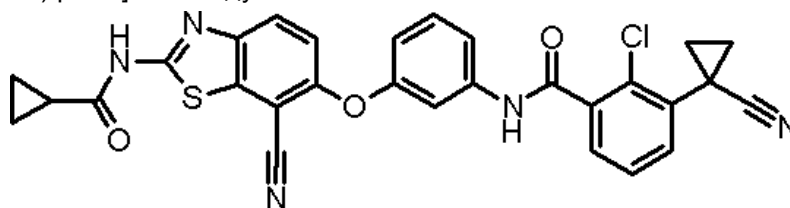
5 мл) і насиченим сольовим розчином (15 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=40/60→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку

10 сполуку (82 мг, 67 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,92-1,05 (4H, м), 1,88-2,12 (1H, м), 3,68 (3H, с), 6,73-6,88 (1H, м), 7,11 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,35 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,41-7,57 (7H, м), 8,01 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,12 (1H, с), 9,87 (1H, с), 12,99 (1H, с).

#### Приклад 9

15 Одержання 2-хлор-3-(1-ціаноциклопропіл)-N-[3-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)феніл]бензаміду



До розчину 2-хлор-3-(1-ціаноциклопропіл)бензойної кислоти (75 мг, 0,339 ммоль) у тетрагідрофурани (2 мл) додавали оксалілхлорид (36 мкл, 0,420 ммоль) і N,N-диметилформамід (20 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (2 мл). До розчину додавали N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (100 мг, 0,29 ммоль), одержаний у Прикладі 3 (vi), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (25 мл) і насиченим сольовим розчином (25 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=70/30→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (113 мг, 72 %) у вигляді білого порошку.

20

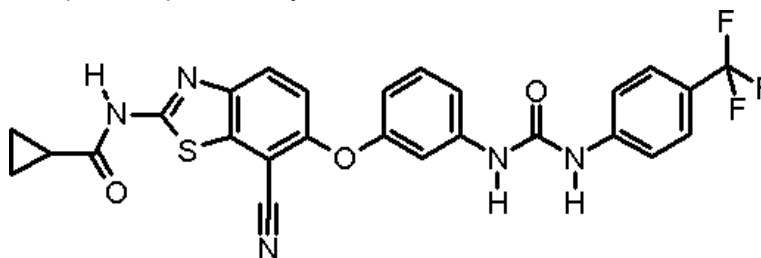
25

30

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,93-1,08 (4H, м), 1,38-1,49 (2H, м), 1,76-1,85 (2H, м), 1,95-2,10 (1H, м), 6,86-6,98 (1H, м), 7,21 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,37-7,52 (2H, м), 7,52-7,58 (2H, м), 7,58-7,63 (1H, м), 7,65 (1H, дд, J=7,7, 1,7 Гц), 8,05 (1H, д, J=9,1 Гц), 10,72 (1H, с), 13,01 (1H, ш с).

#### Приклад 10

35 Одержання N-[7-ціано-6-[3-({4-(трифторметил)феніл}карбамоіл)аміно]фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксаміду



N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (120 мг, 0,342 ммоль), одержаний у Прикладі 3 (vi) розчиняли у N,N-диметилформаміді (2 мл), додавали 1-ізоціанато-4-(трифторметил)бензол (63 мг, 0,445 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі

40

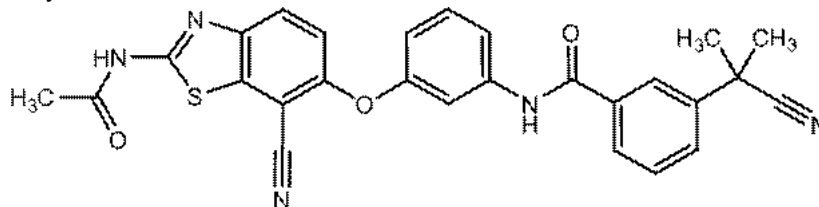
45

(метанол/етилацетат=0/100→5/95). Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (173 мг, 94 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,93-1,08 (4H, м), 1,99-2,07 (1H, м), 6,74-6,85 (1H, м), 7,17 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,20-7,28 (1H, м), 7,32-7,45 (2H, м), 7,62 (4H, с), 8,05 (1H, д, J=9,0 Гц), 9,01 (1H, с), 9,13 (1H, с), 13,00 (1H, с).

Приклад 11

Одержання N-(3-{[2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл]окси}феніл)-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

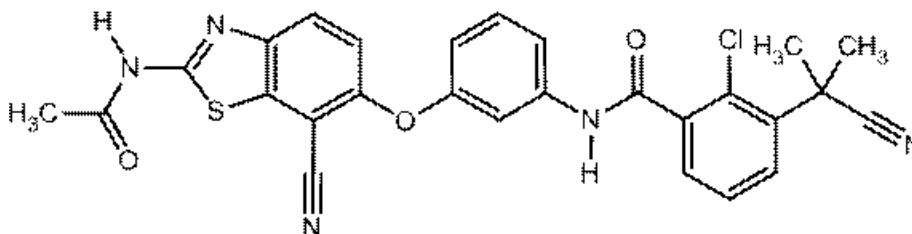


До розчину N-{3-[(2-аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл}-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду (200 мг, 0,44 ммоль), одержаного у Прикладі 1 (iv), у піридині (2 мл), додавали ацетилхлорид (41 мкл, 0,57 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок суспендували в етилацетаті (20 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=50/50→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (127 мг, 58 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,74 (6H, с), 2,25 (3H, с), 6,88-7,00 (1H, м), 7,20 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,45 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,54-7,69 (3H, м), 7,71-7,79 (1H, м), 7,91 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,00 (1H, т, J=1,6 Гц), 8,06 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,43 (1H, с), 12,71 (1H, с).

Приклад 12

Одержання N-(3-{[2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл]окси}феніл)-2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду



(i) Одержання N-(3-{[2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл]окси}феніл)-2,2,2-трифторацетаміду

До розчину N-{3-[(2-аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл}-2,2,2-трифторацетаміду (8,0 г, 21,1 ммоль), одержаного у Прикладі 3 (iv) у тетрагідрофурани (100 мл) додавали піридин (20 мл, 250 ммоль) і ацетилхлорид (1,8 мл, 25,3 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат розбавляли етилацетатом (500 мл). Одержаний розчин промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (300 мл) і насиченим сольовим розчином (300 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,43 г, 72 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 2,25 (3H, с), 6,97-7,09 (1H, м), 7,22 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,44 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,49 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,54-7,63 (1H, м), 8,07 (1H, д, J=9,0 Гц), 11,38 (1H, ш с), 12,73 (1H, ш с).

(ii) Одержання N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетаміду

N-(3-{[2-(Ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл]окси}феніл)-2,2,2-трифторацетамід (6,8 г, 16,2 ммоль) розчиняли у суміші розчинників тетрагідрофурани (75 мл)/метанол (25 мл)/вода (25 мл), додавали моногідрат гідроксиду літію (1,99 г, 48,5 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (600 мл) і тетрагідрофураном (200 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату

натрію (300 мл) і насиченим сольовим розчином (300 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували у N,N-диметилформамід/етилацетат (1:1), і нерозчинний матеріал збирали шляхом фільтрації, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,00 г, 38 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 2,24 (3H, с), 5,33 (2H, с), 6,20-6,30 (2H, м), 6,38-6,45 (1H, м), 7,01-7,15 (2H, м), 8,01 (1H, д, J=8,9 Гц), 12,67 (1H, с).

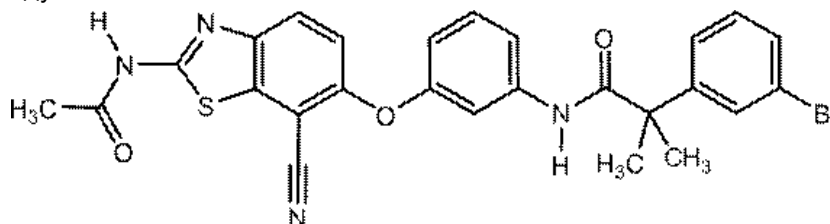
(iii) Одержання N-(3-{[2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл]окси}феніл)-2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

До розчину 2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензойної кислоти (165 мг, 0,74 ммоль) у тетрагідрофурани (2 мл) додавали оксалілхлорид (79 мкл, 0,93 ммоль) і N,N-диметилформамід (10 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (1,2 мл). До розчину додавали N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід (200 мг, 0,62 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (12 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→80/20) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з етанолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку (264 мг, 81 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,84 (6H, с), 2,25 (3H, с), 6,86-6,96 (1H, м), 7,22 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,43 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,48-7,62 (4H, м), 7,63-7,71 (1H, м), 8,06 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,73 (1H, с), 12,71 (1H, с).

Приклад 13

Одержання N-(3-{[2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл]окси}феніл)-2-(3-бромфеніл)-2-метилпропанаміду

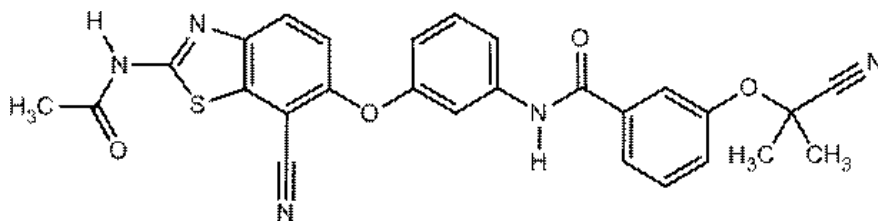


До розчину 2-(3-бромфеніл)-2-метилпропіонової кислоти (89 мг, 0,361 ммоль) у тетрагідрофурани (1 мл) додавали оксалілхлорид (40 мкл, 0,466 ммоль) і N,N-диметилформамід (10 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (1 мл). До розчину додавали N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід (100 мг, 0,308 ммоль), одержаний у Прикладі 12 (ii), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (12 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (6 мл) і насиченим сольовим розчином (6 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→80/20) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з етанолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку (136 мг, 81 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,53 (6H, с), 2,25 (3H, с), 6,72-6,93 (1H, м), 7,14 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,22-7,41 (3H, м), 7,48 (4H, дт, J=11,8, 1,8 Гц), 8,03 (1H, д, J=9,1 Гц), 9,29 (1H, с), 12,70 (1H, с).

Приклад 14

Одержання N-(3-{[2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл]окси}феніл)-3-(1-ціано-1-метилетокси)бензаміду



(i) Одержання метил 3-(ціанометокси)бензоату

До розчину метил 3-гідроксибензоату (5,00 г, 32,9 ммоль) в ацетоні (60 мл) додавали бромацетонітрил (2,63 мл, 39,4 ммоль) і карбонат калію (6,81 г, 49,3 ммоль), і суміш перемішували при 60°C протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (100 мл, 30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (10 мл) і сушили над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=10/90→20/80) і фракцію, що містить цільовий продукт, концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,43 г, 86 %) у вигляді безбарвного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 3,87 (3H, c), 5,27 (2H, c), 7,37 (1H, ддд, J=7,8, 2,6, 1,3 Гц), 7,54 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,59 (1H, дд, J=2,6, 1,3 Гц), 7,68 (1H, дт, J=7,8, 1,3 Гц).

(ii) Одержання метил 3-(1-ціано-1-метилетокси)бензоату

До розчину метил 3-(ціанометокси)бензоату (6,00 г, 31,4 ммоль) у тетрагідрофурані (200 мл) додавали метилйодид (15,6 мл, 251 ммоль) і додавали краплями 1,1 М розчин (62,8 мл, 69,0 ммоль) гексаметилдисилазиду літію у тетрагідрофурані при -78°C протягом 1,5 годин. Після завершення додавання краплями, суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у суміш етилацетату (150 мл) і насиченого водного розчину хлориду амонію (150 мл), органічний шар і водний шар відділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (50 мл) і сушили над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=0/100→10/90) і фракцію, що містить цільовий продукт, концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,07 г, 30 %) у вигляді жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,71 (6H, c), 3,86 (3H, c), 7,46 (1H, ддд, J=7,8, 2,4, 1,2 Гц), 7,56 (1H, дт, J=0,3, 7,8 Гц), 7,69-7,72 (1H, м), 7,79 (1H, ддд, J=7,8, 2,4, 1,2 Гц).

(iii) Одержання 3-(1-ціано-1-метилетокси)бензойної кислоти

До розчину метил 3-(1-ціано-1-метилетокси)бензоату (2,07 г, 9,44 ммоль) у суміші метанол (12 мл)/тетрагідрофуран (4 мл) додавали 2N водний розчин гідроксиду натрію (9,44 мл, 18,9 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш нейтралізували 6N хлорводневою кислотою (5 мл), додавали 1N хлорводневу кислоту (50 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (50 мл, 20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), і сушили над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=10/90→50/50) і фракцію, що містить цільовий продукт, концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок перекристалізовували з етилацетату і н-гексану, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,01 г, 51 %) у вигляді безбарвних кристалів.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,72 (6H, с), 7,42 (1H, ддд, J=7,9, 2,5, 1,2 Гц), 7,54 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,70-7,73 (1H, м), 7,78 (1H, дт, J=7,9, 1,2 Гц), 13,18 (1H, ш с).

(iv) Одержання N-(3-{{2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл}окси}феніл)-3-(1-ціано-1-метилетокси)бензаміду

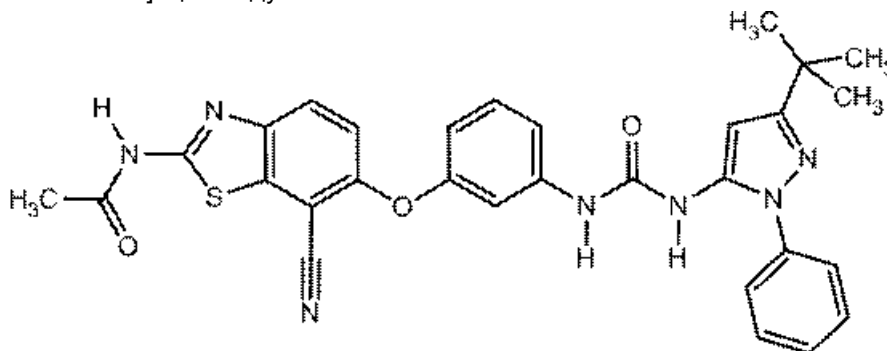
Суміш N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетаміду (150 мг, 0,462 ммоль), одержаного у Прикладі 12 (ii), 3-(1-ціано-1-метилетокси)бензойної кислоти (114 мг, 0,555 ммоль), гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (211 мг, 0,554 ммоль) і піридин (2 мл)/N,N-диметилацетамід (1,2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→80/20) і одержаний розчин

концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з етанолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку (162 мг, 69 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,73 (6H, с), 2,25 (3H, с), 6,87-6,98 (1H, м), 7,20 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,36-7,50 (2H, м), 7,56 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,62 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,63-7,71 (2H, м), 7,73-7,81 (1H, м), 8,06 (1H, д, J=8,9 Гц), 10,40 (1H, с), 12,71 (1H, с).

Приклад 15

Одержання N-[6-(3-[[3-трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл]карбамоїл]аміно)фенокси]-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетаміду

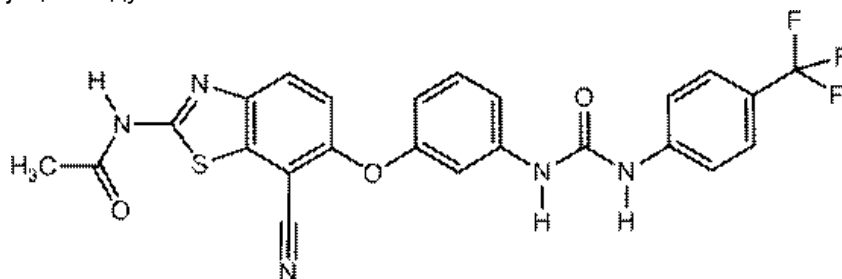


До розчину N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетаміду (150 мг, 0,462 ммоль), одержаного у Прикладі 12 (ii), у диметилсульфоксиді (2 мл) додавали 2,2,2-трихлоретил (3-трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)карбамат (190 мг, 0,485 ммоль) і триетиламін (70 мкл, 0,508 ммоль), і суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл), промивали послідовно водою (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=70/30→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (155 мг, 59 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,26 (9H, с), 2,25 (3H, с), 6,34 (1H, с), 6,76 (1H, дд, J=7,2, 1,8 Гц), 7,08-7,18 (2H, м), 7,27-7,58 (7H, м), 8,02 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,42 (1H, с), 9,21 (1H, с), 12,69 (1H, с).

Приклад 16

Одержання N-{7-ціано-6-[3-[[4-(трифторметил)феніл]карбамоїл]аміно]фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетаміду

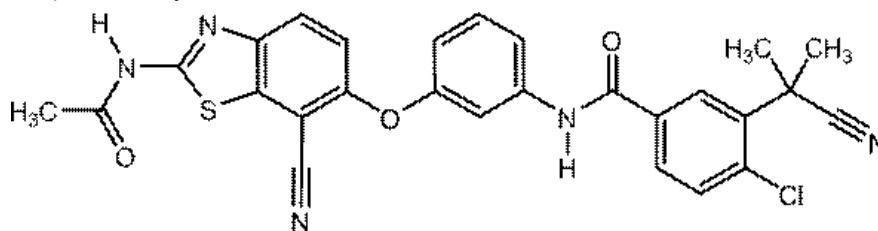


N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід (150 мг, 0,462 ммоль), одержаний у Прикладі 12 (ii), розчиняли у N,N-диметилформаміді (2 мл), додавали 1-ізоціанато-4-(трифторметил)бензол (86 мкл, 0,60 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (20 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=40/60→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші 2-бутанон/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (165 мг, 70 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 2,25 (3H, с), 6,75-6,81 (1H, м), 7,17 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,20-7,28 (1H, м), 7,33-7,42 (2H, м), 7,56-7,69 (4H, м), 8,04 (1H, д, J=8,9 Гц), 9,01 (1H, с), 9,13 (1H, с), 12,70 (1H, с).

Приклад 17

Одержання N-(3-{[2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл]окси}феніл)-4-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

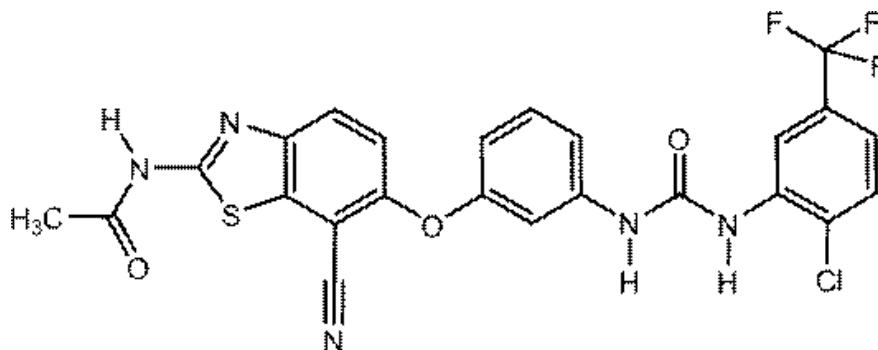


До розчину 4-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензойної кислоти (83 мг, 0,370 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали оксалілхлорид (40 мкл, 0,462 ммоль) і N,N-диметилформамід (5 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (2 мл). До розчину додавали N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід (100 мг, 0,308 ммоль), одержаний у Прикладі 12 (ii), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок кристалізували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (108 мг, 66 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,86 (6H, с), 2,25 (3H, с), 6,89-7,00 (1H, м), 7,20 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,45 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,55-7,66 (2H, м), 7,73 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,90-8,02 (2H, м), 8,06 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,50 (1H, с), 12,71 (1H, с).

Приклад 18

Одержання N-{6-[3-{[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]карбамоіл}аміно)фенокси]-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетаміду

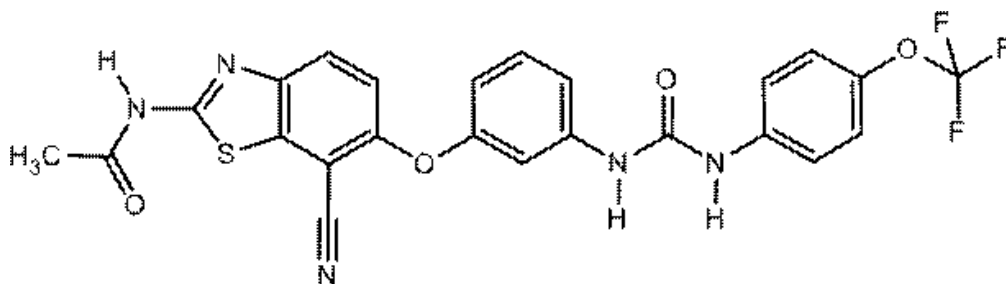


N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід (150 мг, 0,462 ммоль), одержаний у Прикладі 12 (ii), розчиняли у N,N-диметилформаміді (2 мл), додавали 1-хлор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензол (90 мкл, 0,60 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=40/60→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з етанолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку (186 мг, 74 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 2,25 (3H, с), 6,74-6,87 (1H, м), 7,16 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,20-7,29 (1H, м), 7,34-7,46 (3H, м), 7,72 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,04 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,57 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,62 (1H, с), 9,74 (1H, с), 12,70 (1H, с).

Приклад 19

Одержання N-{7-ціано-6-[3-{[4-(трифторметокси)феніл]карбамоіл}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетаміду

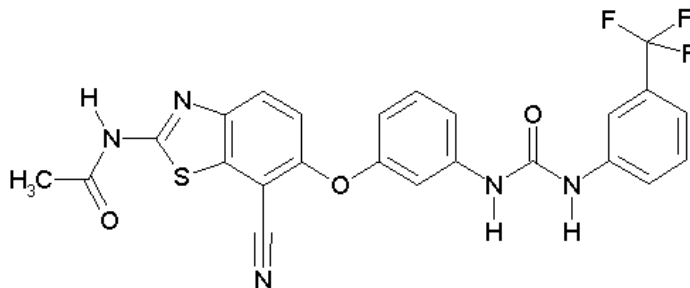


N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід (150 мг, 0,462 ммоль), одержаний у Прикладі 12 (ii), розчиняли у N,N-диметилформаміді (2 мл), додавали 1-ізоціанато-4-(трифторметокси)бензол (91 мкл, 0,60 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=80/20→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з діізопропілового етеру, одержуючи вказану в заголовку сполуку (147 мг, 60 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 2,25 (3H, с), 6,70-6,83 (1H, м), 7,10-7,24 (2H, м), 7,27 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,31-7,42 (2H, м), 7,46-7,58 (2H, м), 8,04 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,92 (1H, с), 8,93 (1H, с), 12,70 (1H, с).

Приклад 20

Одержання N-{7-ціано-6-[3-({[3-(трифторметил)феніл]карбамоіл}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}ацетаміду

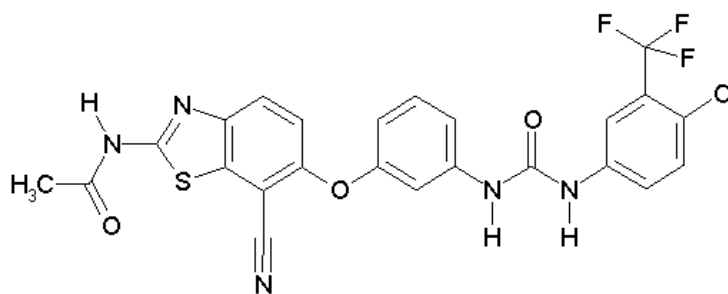


N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід (120 мг, 0,369 ммоль), одержаний у Прикладі 12 (ii), розчиняли у N,N-диметилформаміді (2 мл), додавали 1-ізоціанато-3-(трифторметил)бензол (66 мкл, 0,48 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (метанол/етилацетат=0/100→5/95) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з метанолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку (106 мг, 56 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 2,25 (3H, с), 6,74-6,80 (1H, м), 7,15 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,19-7,27 (1H, м), 7,28-7,44 (3H, м), 7,45-7,64 (2H, м), 7,96 (1H, с), 8,04 (1H, д, J=9,1 Гц), 9,00 (1H, с), 9,07 (1H, с), 12,69 (1H, с).

Приклад 21

Одержання N-{6-[3-({[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]карбамоіл}аміно)фенокси]-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл}ацетаміду

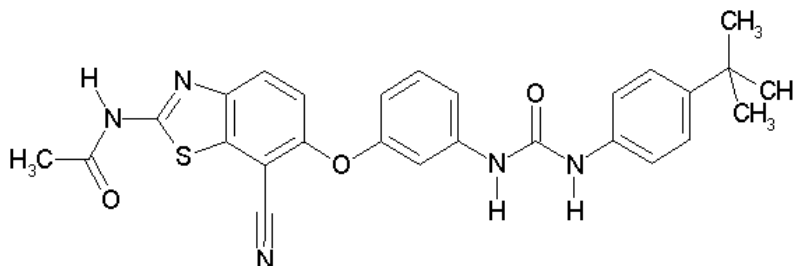


N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід (120 мг, 0,369 ммоль), одержаний у Прикладі 12 (ii), розчиняли у N,N-диметилформаміді (2 мл), додавали 1-хлор-4-ізоціанато-2-(трифторметил)бензол (106 мг, 0,48 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (метанол/етилацетат=0/100→5/95) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з ацетон/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (114 мг, 57 %) у вигляді білого порошку.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  2,25 (3H, с), 6,73-6,84 (1H, м), 7,15 (1H, д,  $J=8,9$  Гц), 7,22-7,28 (1H, м), 7,32-7,42 (2H, м), 7,54-7,70 (2H, м), 7,96-8,10 (2H, м), 9,05 (1H, с), 9,19 (1H, с), 12,70 (1H, с).

#### Приклад 22

Одержання N-[6-(3-[[4-(трет-бутилфеніл)карбамоїл]аміно}фенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетаміду

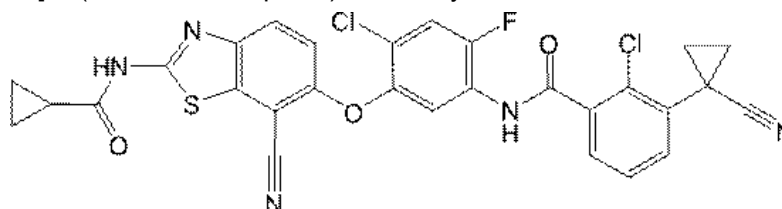


N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід (120 мг, 0,369 ммоль), одержаний у Прикладі 12 (ii), розчиняли у N,N-диметилформаміді (1,5 мл), додавали 1-ізоціанато-4-(трет-бутил)бензол (85 мкл, 0,48 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=60/40→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з ацетон/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (73 мг, 40 %) у вигляді білого порошку.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,25 (9H, с), 2,25 (3H, с), 6,72-6,75 (1H, м), 7,10-7,22 (2H, м), 7,24-7,44 (6H, м), 8,03 (1H, д,  $J=9,1$  Гц), 8,59 (1H, с), 8,81 (1H, с), 12,69 (1H, с).

#### Приклад 23

Одержання 2-хлор-N-[4-хлор-5-((7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)-2-фторфеніл]-3-(1-ціаноциклопропіл)бензаміду



(i) Одержання 2-(5-аміно-2-хлор-4-фторфенокси)-5-нітробензонітрилу

До розчину 3-ціано-4-фторніробензолу (7,0 г, 42,1 ммоль) і 5-аміно-2-хлор-4-фторфенолу (6,8 г, 42,1 ммоль) у N,N-диметилформаміді (200 мл) додавали карбонат калію (8,71 г, 63,1 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду (200 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (270 мл)/тетрагідрофуран (30 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (200 мл×2) і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат). Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (кількісний вихід 13,1 г) у вигляді жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 5,75 (2H, c), 6,79 (1H, д, J=8,1 Гц), 6,96 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,46 (1H, д, J=11,0 Гц), 8,43 (1H, дд, J=9,3, 2,8 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,8 Гц).

(ii) Одержання N-[4-хлор-5-(2-ціано-4-нітрофенокси)-2-фторфеніл]-2,2,2-трифторацетаміду

До розчину 2-(5-аміно-2-хлор-4-фторфенокси)-5-нітробензонітрилу (10 г, 32,5 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (5,87 мл, 42,2 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розбавляли етилацетатом (300 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (200 мл×3) і насиченим сольовим розчином (200 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат). Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,6 г, 96 %) у вигляді жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 7,03 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,86 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,99 (1H, д, J=9,8 Гц), 8,46 (1H, дд, J=9,3, 2,8 Гц), 8,91 (1H, д, J=2,8 Гц), 11,61 (1H, c).

(iii) Одержання N-[5-(4-аміно-2-ціанофенокси)-4-хлор-2-фторфеніл]-2,2,2-трифторацетаміду

До розчину N-[4-хлор-5-(2-ціано-4-нітрофенокси)-2-фторфеніл]-2,2,2-трифторацетаміду (16,0 г, 39,6 ммоль) в суміші оцтова кислота (850 мл)/тетрагідрофуран (500 мл) додавали відновлене залізо (11,1 г, 198 ммоль) і суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нерозчинний матеріал відфільтровували через шар целіту і промивали оцтовою кислотою. Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли сумішшю етилацетат (900 мл)/тетрагідрофуран (100 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (500 мл) і насиченим сольовим розчином (500 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=10/90→50/50) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,2 г, 82 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 5,56 (2H, c), 6,86-6,96 (3H, м), 7,13 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,79 (1H, д, J=9,8 Гц), 11,33 (1H, c).

(iv) Одержання N-{5-[(2-аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-4-хлор-2-фторфеніл}-2,2,2-трифторацетаміду

До розчину N-[5-(4-аміно-2-ціанофенокси)-4-хлор-2-фторфеніл]-2,2,2-трифторацетаміду (1,0 г, 2,68 ммоль) в оцтовій кислоті (20 мл) додавали тіоціанат калію (1,3 г, 13,4 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину повільно додавали краплями розчин бром (513 мг, 3,21 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл). Після завершення додавання краплями, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Одержаний нерозчинний матеріал жовтого кольору відфільтровували і промивали оцтовою кислотою. Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували в етилацетаті (150 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (150 мл×2) і насиченим сольовим розчином (150 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→80/20) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,71 г, 60 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 6,88 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,44 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,59 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,85 (1H, д, J=9,8 Гц), 7,92 (2H, c), 11,41 (1H, c).

(v) Одержання N-(6-{2-хлор-4-фтор-5-[(трифторацетил)аміно]фенокси}-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксаміду

До розчину N-{5-[(2-аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-4-хлор-2-фторфеніл}-2,2,2-трифторацетаміду (0,7 г, 1,63 ммоль) у піридині (3 мл) додавали циклопропанкарбонілхлорид (191 мкл, 2,11 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=20/80→80/20) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (348 мг, 43 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,91-1,09 (4H, м), 1,95-2,12 (1H, м), 7,04 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,58 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,89 (1H, д, J=9,8 Гц), 8,03 (1H, д, J=8,9 Гц), 11,47 (1H, ш с), 13,02 (1H, с).

(vi) Одержання N-[6-(5-аміно-2-хлор-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксаміду

До розчину борогідриду натрію (266 мг, 7,02 ммоль) в етанолі (10 мл) додавали краплями метанол (1 мл) і до суспензії додавали N-(6-{2-хлор-4-фтор-5-[(трифторацетил)аміно]фенокси}-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксамід (350 мг, 0,70 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 1 години і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (етилацетат/н-гексан=50/50) і шар, що містить цільовий продукт, відділяли і елюювали сумішшю 10 % тетрагідрофуран/етилацетат. Одержаний розчин очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат). Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (180 мг, 64 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,91-1,08 (4H, м), 1,93-2,12 (1H, м), 5,59 (2H, с), 6,62 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,95 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,38 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,98 (1H, д, J=9,0 Гц), 12,98 (1H, ш с).

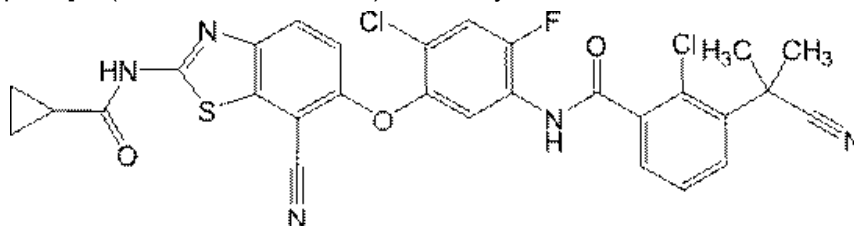
(vii) Одержання 2-хлор-N-[4-хлор-5-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-2-фторфеніл]-3-(1-ціаноциклопропіл)бензаміду

До розчину 2-хлор-3-(1-ціаноциклопропіл)бензойної кислоти (75 мг, 0,339 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали оксалілхлорид (36 мкл, 0,427 ммоль) і N,N-диметилформамід (20 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (2 мл). До розчину додавали N-[6-(5-аміно-2-хлор-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (100 мг, 0,248 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (25 мл) і насиченим сольовим розчином (25 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=50/50→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з діетилового етеру, одержуючи вказану в заголовку сполуку (85 мг, 57 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,92-1,03 (4H, м), 1,39-1,52 (2H, м), 1,70-1,86 (2H, м), 1,93-2,10 (1H, м), 7,03 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,46 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,54-7,61 (1H, м), 7,65 (1H, дд, J=7,6, 1,6 Гц), 7,85 (1H, д, J=10,2 Гц), 7,91-8,05 (2H, м), 10,74 (1H, с), 13,00 (1H, ш с).

#### Приклад 24

Одержання 2-хлор-N-[4-хлор-5-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-2-фторфеніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

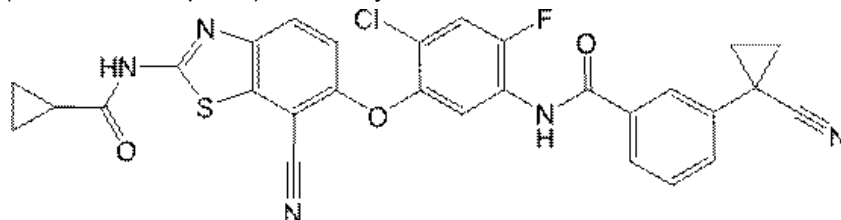


До розчину 2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензойної кислоти (74 мг, 0,330 ммоль) у тетрагідрофурані (1 мл) додавали оксалілхлорид (35 мкл, 0,408 ммоль) і N,N-диметилформамід (5 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (2 мл). До розчину додавали N-[6-(5-аміно-2-хлор-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (90 мг, 0,223 ммоль), одержаний у Прикладі 23 (vi), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (15 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (7 мл) і насиченим сольовим розчином (7 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=20/80→80/20) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (120 мг, 88 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,92-1,09 (4H, м), 1,83 (6H, с), 1,95-2,10 (1H, м), 7,04 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,45-7,61 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=7,7, 1,9 Гц), 7,84 (1H, д, J=10,0 Гц), 7,95-8,07 (2H, м), 10,77 (1H, с), 13,00 (1H, с).

#### Приклад 25

Одержання N-[4-хлор-5-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)-2-фторфеніл]-3-(1-ціаноциклопропіл)бензаміду

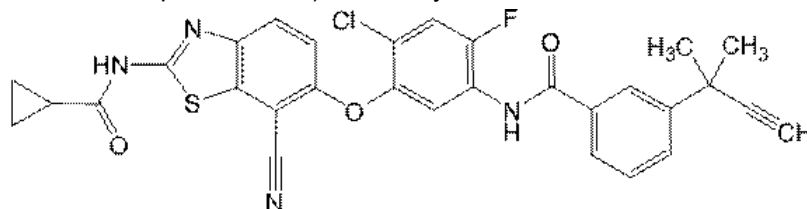


До розчину 3-(1-ціаноциклопропіл)бензойної кислоти (74 мг, 0,330 ммоль) у тетрагідрофурані (1 мл) додавали оксалілхлорид (35 мкл, 0,408 ммоль) і N,N-диметилформамід (5 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (2 мл). До розчину додавали N-[6-(5-аміно-2-хлор-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (90 мг, 0,223 ммоль), одержаний у Прикладі 23 (vi), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (15 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (7 мл) і насиченим сольовим розчином (7 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=20/80→80/20) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (105 мг, 83 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,90-1,07 (4H, м), 1,54-1,64 (2H, м), 1,76-1,86 (2H, м), 1,93-2,09 (1H, м), 7,04 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,48-7,62 (2H, м), 7,67 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,80-7,91 (3H, м), 8,02 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,37 (1H, с), 13,00 (1H, ш с).

#### Приклад 26

Одержання N-[4-хлор-5-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)-2-фторфеніл]-3-(1,1-диметилпроп-2-ін-1-іл)бензаміду



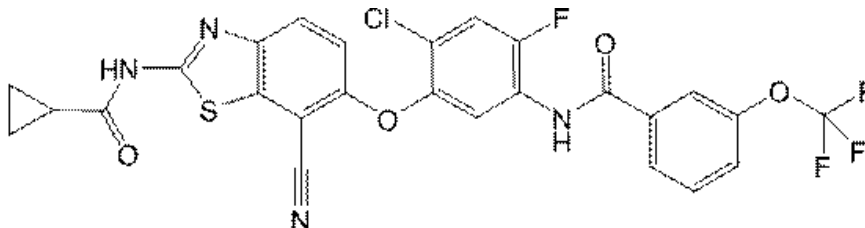
До розчину 3-(1,1-диметилпроп-2-ін-1-іл)бензойної кислоти (62 мг, 0,330 ммоль) у тетрагідрофурані (1 мл) додавали оксалілхлорид (35 мкл, 0,408 ммоль) і N,N-диметилформамід (5 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (1 мл). До розчину додавали N-[6-(5-аміно-2-хлор-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (90 мг, 0,223 ммоль), одержаний у Прикладі 23 (vi), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли

етилацетатом (15 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (7 мл) і насиченим сольовим розчином (7 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=20/80→80/20) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (72 мг, 56 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,91-1,08 (4H, м), 1,57 (6H, с), 1,94-2,09 (1H, м), 3,31 (1H, с), 7,05 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,40-7,55 (1H, м), 7,63-7,73 (1H, м), 7,74-7,91 (3H, м), 8,04 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,08 (1H, т, J=1,7 Гц), 10,33 (1H, с), 13,00 (1H, с).

#### Приклад 27

Одержання N-[4-хлор-5-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)-2-фторфеніл]-3-(трифторметокси)бензаміду

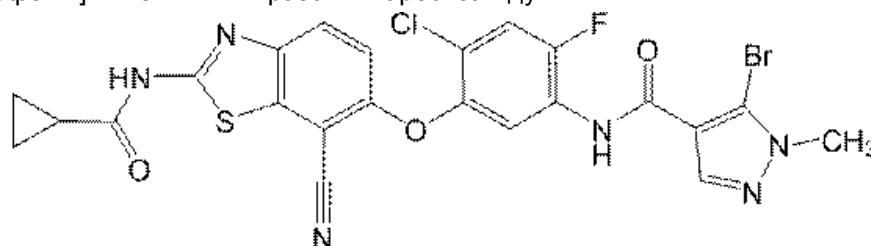


До розчину 3-(трифторметокси)бензойної кислоти (68 мг, 0,330 ммоль) у тетрагідрофурані (1 мл) додавали оксалілхлорид (35 мкл, 0,408 ммоль) і N,N-диметилформамід (5 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (1 мл). До розчину додавали N-[6-(5-аміно-2-хлор-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (90 мг, 0,223 ммоль), одержаний у Прикладі 23 (vi), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (15 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (7 мл) і насиченим сольовим розчином (7 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=10/90→60/40) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (85 мг, 65 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,92-1,05 (4H, м), 1,95-2,11 (1H, м), 7,05 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,56-7,75 (3H, м), 7,80-7,91 (2H, м), 7,98 (1H, дт, J=7,4, 1,5 Гц), 8,03 (1H, д, J=8,9 Гц), 10,48 (1H, ш с), 13,00 (1H, ш с).

#### Приклад 28

Одержання 5-бром-N-[4-хлор-5-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)-2-фторфеніл]-1-метил-1H-піразол-4-карбоксаміду



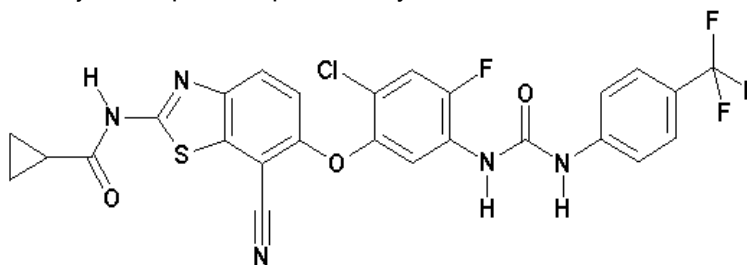
До розчину 5-бром-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (68 мг, 0,331 ммоль) у тетрагідрофурані (1 мл) додавали оксалілхлорид (35 мкл, 0,408 ммоль) і N,N-диметилформамід (5 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (1 мл). До розчину додавали N-[6-(5-аміно-2-хлор-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (90 мг, 0,223 ммоль), одержаний у Прикладі 23 (vi), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (15 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (7 мл) і насиченим сольовим розчином (7 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=60/40→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску.

Залишок кристалізували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (34 мг, 26 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,88-1,14 (4H, м), 1,95-2,10 (1H, м), 3,86 (3H, с), 7,02 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,72 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,82 (1H, д, J=10,0 Гц), 8,01 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,17 (1H, с), 9,92 (1H, с), 12,99 (1H, с).

Приклад 29

Одержання N-{6-[2-хлор-4-фтор-5-([4-(трифторметил)феніл]карбамоїл)аміно]фенокси]-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксаміду

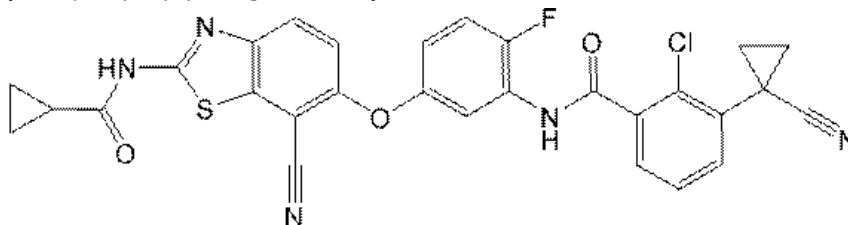


10 N-[6-(5-аміно-2-хлор-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (150 мг, 0,372 ммоль), одержаний у Прикладі 23 (vi), розчиняли у N,N-диметилформаміді (1,5 мл), додавали 1-ізоціанато-4-(трифторметил)бензол (69 мкл, 0,484 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (5  
15 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (метанол/етилацетат=0/100→5/95) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші ацетон/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку  
20 сполуку (115 мг, 52 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,91-1,12 (4H, м), 1,95-2,06 (1H, м), 7,02 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,55-7,68 (4H, м), 7,78 (1H, д, J=10,8 Гц), 8,01 (1H, д, J=9,1 Гц), 8,14 (1H, д, J=7,4 Гц), 8,97 (1H, д, J=2,5 Гц), 9,50 (1H, с), 13,00 (1H, с).

Приклад 30

25 Одержання 2-хлор-3-(1-ціаноциклопропіл)-N-[5-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)-2-фторфеніл]бензаміду



(i) Одержання 2-(3-аміно-4-фторфенокси)-5-нітробензонітрилу

30 До розчину 3-ціано-4-фторнітробензолу (9,36 г, 56,3 ммоль) і 3-аміно-4-фторфенолу (7,16 г, 56,3 ммоль) у N,N-диметилформаміді (150 мл) додавали карбонат калію (11,7 г, 84,5 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали 5 % водний розчин гідрокарбонату натрію (300 мл) і суміш екстрагували сумішшю етилацетат (270 мл)/тетрагідрофуран (30 мл). Водний шар екстрагували сумішшю етилацетат (270  
35 мл)/тетрагідрофуран (30 мл) і об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (300 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат). Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (кількісний вихід 15,6 г) у вигляді бежевого порошку.

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 5,55 (2H, с), 6,33-6,46 (1H, м), 6,60 (1H, дд, J=7,6, 3,0 Гц), 7,02 (1H, д, J=9,4 Гц), 7,13 (1H, дд, J=11,1, 8,7 Гц), 8,44 (1H, дд, J=9,4, 2,7 Гц), 8,83 (1H, д, J=2,7 Гц).

(ii) Одержання N-[5-(2-ціано-4-нітрофенокси)-2-фторфеніл]-2,2,2-трифторацетаміду

45 До розчину 2-(3-аміно-4-фторфенокси)-5-нітробензонітрилу (10 г, 36,6 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (9,99 мл, 47,6 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розбавляли сумішшю етилацетат (450

мл)/тетрагідрофуран (50 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (500 мл×2) і насиченим сольовим розчином (500 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюат: етилацетат). Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (12,6 г, 93 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 7,06 (1H, д, J=9,4 Гц), 7,35-7,45 (1H, м), 7,51-7,63 (2H, м), 8,47 (1H, дд, J=9,4, 2,8 Гц), 8,88 (1H, д, J=2,8 Гц), 11,51 (1H, с).

(iii) Одержання N-[5-(4-аміно-2-ціанофенокси)-2-фторфеніл]-2,2,2-трифторацетаміду

До розчину N-[5-(2-ціано-4-нітрофенокси)-2-фторфеніл]-2,2,2-трифторацетаміду (6,00 г, 16,3 ммоль) у метанолі (160 мл) додавали 10 % паладій на вугіллі (600 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин в атмосфері водню (1 атм). Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,44 г, 99 %) у вигляді сірого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 5,53 (2H, с), 6,84-7,00 (4H, м), 7,09 (1H, дд, J=6,2, 3,2 Гц), 7,33 (1H, т, J=9,5 Гц), 11,20 (1H, ш с).

(iv) Одержання N-{5-[(2-аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-2-фторфеніл}-2,2,2-трифторацетаміду

Тіоціанат калію (7,72 г, 79,4 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (30 мл) і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину додавали розчин N-[5-(4-аміно-2-ціанофенокси)-2-фторфеніл]-2,2,2-трифторацетаміду (5,4 г, 15,9 ммоль) в оцтовій кислоті (200 мл) і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину повільно додавали краплями розчин бром (5,05 г, 31,5 ммоль) в оцтовій кислоті (30 мл). Після завершення додавання краплями, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Одержаний нерозчинний матеріал жовтого кольору відфільтровували і промивали оцтовою кислотою. Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували в етилацетат (500 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (250 мл×2) і насиченим сольовим розчином (250 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюат: етилацетат). Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,36 г, 85 %) у вигляді блідо-жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 7,00 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,10-7,19 (1H, м), 7,26 (1H, дд, J=6,1, 3,1 Гц), 7,42 (1H, т, J=9,5 Гц), 7,62 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,91 (2H, с), 11,34 (1H, с).

(v) Одержання N-(7-ціано-6-{4-фтор-3-[(трифторацетил)аміно]фенокси}-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксаміду

До розчину N-{5-[(2-аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-2-фторфеніл}-2,2,2-трифторацетаміду (1,0 г, 2,52 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) додавали піридин (1,0 мл, 12,5 ммоль) і циклопропанкарбонілхлорид (395 мкл, 4,35 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Додавали піридин (4,0 мл, 50 ммоль) і циклопропанкарбонілхлорид (100 мкл, 1,10 ммоль), і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали послідовно 1N хлорводневою кислотою (20 мл×2), 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→80/20) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (410 мг, 38 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,95-1,05 (4H, м), 1,97-2,09 (1H, м), 7,16 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,19-7,28 (1H, м), 7,36 (1H, дд, J=6,2, 3,0 Гц), 7,46 (1H, т, J=9,5 Гц), 8,05 (1H, д, J=9,0 Гц), 11,36 (1H, с), 12,99 (1H, с).

(vi) Одержання N-[6-(3-аміно-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксаміду

До розчину борогідриду натрію (586 мг, 15,5 ммоль) в етанолі (7 мл) додавали краплями метанол (3 мл). До одержаної суспензії додавали N-(7-ціано-6-{4-фтор-3-[(трифторацетил)аміно]фенокси}-1,3-бензотіазол-2-іл)циклопропанкарбоксамід (360 мг, 0,775 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 1 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли

етилацетатом (100 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=80/20→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (194 мг, 68 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,89-1,07 (4H, м), 1,95-2,08 (1H, м), 5,40 (2H, с), 6,16-6,35 (1H, м), 6,49 (1H, дд, J=7,6, 3,0 Гц), 6,96-7,11 (2H, м), 8,00 (1H, д, J=8,9 Гц), 12,94 (1H, ш с).

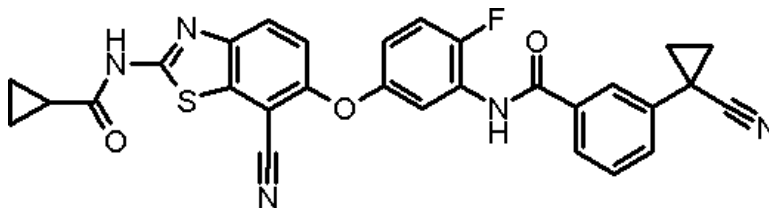
(vii) Одержання 2-хлор-3-(1-ціаноциклопропіл)-N-[5-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)-2-фторфеніл]бензамід

До розчину 2-хлор-3-(1-ціаноциклопропіл)бензойної кислоти (60 мг, 0,272 ммоль) у тетрагідрофурані (1,5 мл) додавали оксалілхлорид (29 мкл, 0,340 ммоль) і N,N-диметилформамід (15 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (2 мл). До розчину додавали N-[6-(3-аміно-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (84 мг, 0,227 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (25 мл) і насиченим сольовим розчином (25 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→80/20) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (92 мг, 59 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,90-1,10 (4H, м), 1,39-1,49 (2H, м), 1,75-1,86 (2H, м), 1,96-2,09 (1H, м), 6,99-7,12 (1H, м), 7,16 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,34-7,52 (2H, м), 7,54-7,69 (2H, м), 7,81 (1H, дд, J=6,2, 3,0 Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,62 (1H, с), 12,99 (1H, с).

Приклад 31

Одержання 3-(1-ціаноциклопропіл)-N-[5-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)-2-фторфеніл]бензаміду

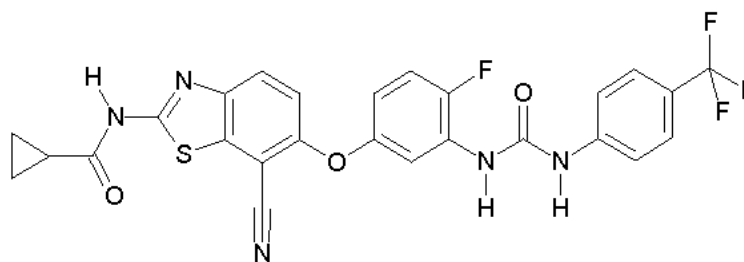


До розчину 3-(1-ціаноциклопропіл)бензойної кислоти (51 мг, 0,272 ммоль) у тетрагідрофурані (1,5 мл) додавали оксалілхлорид (29 мкл, 0,340 ммоль) і N,N-диметилформамід (15 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (2 мл). До розчину додавали N-[6-(3-аміно-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (84 мг, 0,227 ммоль), одержаний у Прикладі 30 (vi), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (25 мл) і насиченим сольовим розчином (25 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=40/60→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (105 мг, 86 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,94-1,06 (4H, м), 1,56-1,65 (2H, м), 1,77-1,84 (2H, м), 1,97-2,10 (1H, м), 7,06-7,21 (2H, м), 7,35-7,63 (4H, м), 7,80-7,92 (2H, м), 8,04 (1H, д, J=9,1 Гц), 10,29 (1H, с), 12,98 (1H, с).

Приклад 32

Одержання N-{7-ціано-6-[4-фтор-3-({[4-(трифторметил)феніл]карбамоїл}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксаміду

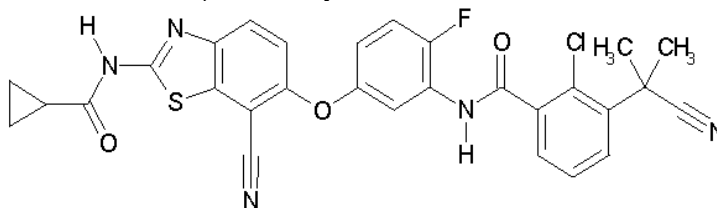


N-[6-(3-аміно-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (150 мг, 0,402 ммоль), одержаний у Прикладі 30 (vi), розчиняли у N,N-диметилформаміді (2 мл), додавали 1-ізоціанато-4-(трифторметил)бензол (75 мкл, 0,522 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=60/40→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші ацетон/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (115 мг, 51 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,84-1,22 (4H, м), 1,86-2,07 (1H, м), 6,68-6,92 (1H, м), 7,13 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,36 (1H, дд, J=11,0, 9,1 Гц), 7,55-7,73 (4H, м), 7,91-8,13 (2H, м), 8,87 (1H, д, J=2,5 Гц), 9,51 (1H, с), 12,99 (1H, с).

Приклад 33

Одержання 2-хлор-N-[5-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)-2-фторфеніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

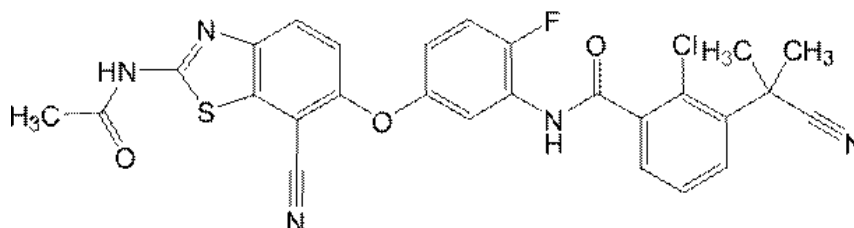


До розчину 2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензойної кислоти (108 мг, 0,482 ммоль) у тетрагідрофурані (1,5 мл) додавали оксалілхлорид (52 мкл, 0,601 ммоль) і N,N-диметилформамід (10 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (1,5 мл). До розчину додавали N-[6-(3-аміно-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (150 мг, 0,407 ммоль), одержаний у Прикладі 30 (vi), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=50/50→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (116 мг, 50 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90-1,10 (4H, м), 1,84 (6H, с), 1,93-2,12 (1H, м), 7,07 (1H, дт, J=8,8, 3,5 Гц), 7,16 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,41 (1H, дд, J=10,1, 9,2 Гц), 7,46-7,72 (3H, м), 7,81 (1H, дд, J=6,2, 3,0 Гц), 8,04 (1H, d), 10,65 (1H, с), 12,99 (1H, с).

Приклад 34

Одержання N-(5-{{2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл}окси}-2-фторфеніл)-2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду



(i) Одержання N-(5-[[2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл]окси]-2-фторфеніл)-2,2,2-трифторацетаміду

До розчину N-{5-[[2-(аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-2-фторфеніл]-2,2,2-трифторацетаміду (1,5 г, 3,78 ммоль), одержаного у Прикладі 30 (iv), у тетрагідрофурані (20 мл), додавали піридин (20 мл) і ацетилхлорид (403 мкл, 5,67 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (300 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (150 мл) і насиченим сольовим розчином (150 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (740 мг, 45 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 2,25 (3H, с), 7,15 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,19-7,27 (1H, м), 7,33-7,39 (1H, м), 7,41-7,51 (1H, м), 8,05 (1H, д, J=9,0 Гц), 11,38 (1H, с), 12,71 (1H, с).

(ii) Одержання N-[6-(3-аміно-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетаміду

До розчину борогідриду натрію (3,0 г, 79,4 ммоль) в етанолі (30 мл) додавали краплями метанол (6 мл). До одержаної суспензії додавали N-(5-[[2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл]окси]-2-фторфеніл)-2,2,2-трифторацетамід (700 мг, 1,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (150 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=50/50→100/0). Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (260 мг, 48 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 2,24 (3H, с), 5,40 (2H, с), 6,27 (1H, дт, J=8,7, 3,3 Гц), 6,49 (1H, дд, J=7,6, 3,0 Гц), 6,98-7,16 (2H, м), 8,00 (1H, д, J=8,7 Гц), 12,67 (1H, с).

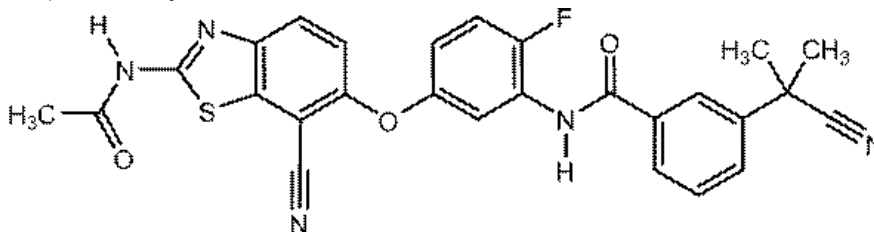
(iii) Одержання N-(5-[[2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл]окси]-2-фторфеніл)-2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

До розчину 2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензойної кислоти (156 мг, 0,697 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали оксалілхлорид (75 мкл, 0,875 ммоль) і N,N-диметилформамід (20 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (2 мл). До розчину додавали N-[6-(3-аміно-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід (200 мг, 0,584 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (20 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок послідовно очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=40/60→100/0) і колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=70/30→100/0), і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з етилацетату, одержуючи вказану в заголовку сполуку (164 мг, 51 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,84 (6H, с), 2,24 (3H, с), 7,07 (1H, дт, J=8,8, 3,4 Гц), 7,16 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,35-7,46 (1H, м), 7,47-7,61 (2H, м), 7,66 (1H, дд, J=7,7, 1,7 Гц), 7,81 (1H, дд, J=6,3, 3,1 Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,65 (1H, с), 12,69 (1H, с).

Приклад 35

Одержання N-(5-[[2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл]окси]-2-фторфеніл)-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду



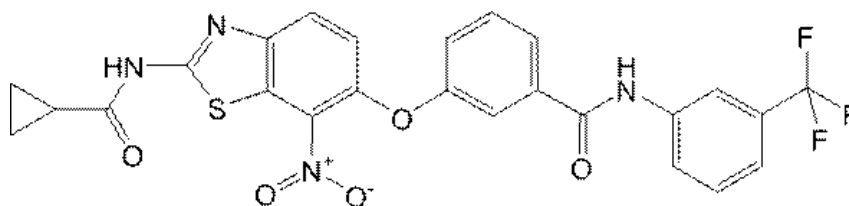
До розчину 3-(1-ціано-1-метилетил)бензойної кислоти (66 мг, 0,350 ммоль) у тетрагідрофурані (1 мл) додавали оксалілхлорид (37 мкл, 0,438 ммоль) і N,N-диметилформамід (10 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш

концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (1 мл). До розчину додавали N-[6-(3-аміно-4-фторфенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід (100 мг, 0,292 ммоль), одержаний у Прикладі 34 (ii), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (25 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок послідовно очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному сілікагелі (етилацетат/н-гексан=60/40→100/0) і колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=60/40→100/0), і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (43 мг, 28 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,74 (6H, с), 2,25 (3H, с), 7,05-7,21 (2H, м), 7,42 (1H, дд, J=10,0, 9,1 Гц), 7,50 (1H, дд, J=6,2, 3,0 Гц), 7,59 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,71-7,81 (1H, м), 7,88-7,96 (1H, м), 8,00-8,09 (2H, м), 10,31 (1H, с), 12,69 (1H, с).

#### Приклад 36

Одержання 3-({2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)-N-[3-(трифторметил)феніл]бензаміду



(i) Одержання 3-(4-аміно-2-нітрофенокси)-N-[3-(трифторметил)феніл]бензаміду

До розчину 4-фтор-3-нітроаніліну (1,0 г, 6,40 ммоль) і 3-гідрокси-N-[3-(трифторметил)феніл]бензаміду (1,80 г, 6,40 ммоль) у N,N-диметилформаміді (15 мл) додавали карбонат калію (1,32 г, 9,60 ммоль), і суміш перемішували при 100°C протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нерозчинний матеріал відфільтровували і промивали етилацетатом (150 мл). Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,70 г, 64 %) у вигляді червоно-оранжевого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 5,76 (2H, с), 6,94 (1H, дд, J=9,0, 2,7 Гц), 7,05-7,15 (2H, м), 7,22 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,40-7,55 (3H, м), 7,60 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,63-7,77 (1H, м), 8,03 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,23 (1H, с), 10,57 (1H, с).

(ii) Одержання 3-[(2-аміно-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-N-[3-(трифторметил)феніл]бензаміду

До розчину тіоціанату калію (740 мг, 7,64 ммоль) в оцтовій кислоті (22 мл) додавали 3-(4-аміно-2-нітрофенокси)-N-[3-(трифторметил)феніл]бензамід (800 мг, 1,91 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину повільно додавали краплями розчин бром (320 мг, 2,00 ммоль) в оцтовій кислоті (12 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Одержаний нерозчинний матеріал жовтого кольору відфільтровували і промивали оцтовою кислотою. Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували в етилацетаті (100 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (100 мл×2) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (290 мг, 32 %) у вигляді червоно-оранжевого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 7,17-7,27 (2H, м), 7,41-7,49 (1H, м), 7,50-7,65 (3H, м), 7,67-7,81 (2H, м), 7,90 (2H, ш. с.), 8,02 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,23 (1H, с), 10,58 (1H, с).

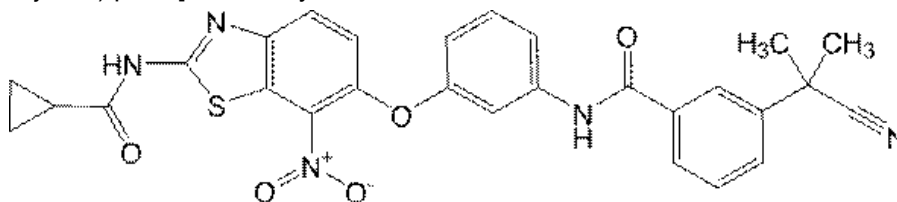
(iii) Одержання 3-((2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)-N-[3-(трифторметил)феніл]бензаміду

До розчину 3-[(2-аміно-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)-N-[3-(трифторметил)феніл]бензаміду (200 мг, 0,421 ммоль) у піридині (4 мл) додавали циклопропанкарбонілхлорид (76 мкл, 0,842 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (50 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=40/60→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (97 мг, 42 %) у вигляді блідо-жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,95-1,05 (4H, м), 2,00-2,09 (1H, м), 7,29-7,35 (1H, м), 7,38 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,46 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,56-7,63 (2H, м), 7,64-7,69 (1H, м), 7,81 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,02 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,22 (1H, ш с), 10,58 (1H, с), 12,91 (1H, ш с).

#### Приклад 37

Одержання 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-[3-((2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]бензаміду



(i) Одержання N-[3-(4-аміно-2-нітрофенокси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

До розчину 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-(3-гідроксифеніл)бензаміду (20 г, 71,3 ммоль), одержаного у Прикладі 1 (i), і 4-фтор-3-нітроаніліну (10,9 г, 69,9 ммоль) у N,N-диметилформаміді (150 мл) додавали карбонат цезію (33,8 г, 104 ммоль), і суміш перемішували при 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нерозчинний матеріал відфільтровували і промивали етилацетатом. Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (300 мл), промивали послідовно водою (300 мл) і насиченим сольовим розчином (150 мл×2), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (23,8 г, 82 %) у вигляді червоно-оранжевого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,74 (6H, с), 5,71 (2H, с), 6,61-6,74 (1H, м), 6,93 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 7,06 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,20 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,31 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,39 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,45-7,52 (1H, м), 7,58 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,68-7,79 (1H, м), 7,90 (1H, дт, J=7,8, 1,5 Гц), 7,99 (1H, т, J=1,8 Гц), 10,33 (1H, с).

(ii) Одержання N-[3-((2-аміно-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

До розчину тіоціанату калію (18,6 г, 192 ммоль) в оцтовій кислоті (1,0 L) додавали N-[3-(4-аміно-2-нітрофенокси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензамід (20 г, 48 ммоль) і суміш перемішували при 50°C протягом 10 хвилин. Одержаний розчин охолоджували до кімнатної температури, повільно додавали краплями розчин бром (8,05 г, 50,4 ммоль) в оцтовій кислоті (200 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім додавали розчин тіоціанату калію (9,3 г, 96 ммоль) і бром (4,02 г, 25,2 ммоль) в оцтовій кислоті (100 мл), і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Одержаний нерозчинний матеріал жовтого кольору відфільтровували і промивали оцтовою кислотою. Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували в етилацетаті (600 мл), додавали воду (300 мл) і суміш нейтралізували 8N водним розчином гідроксиду натрію. Органічний шар промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (300 мл) і насиченим сольовим розчином (300 мл×2), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат:

етилацетат). Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,8 г, 34 %) у вигляді жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,73 (6H, с), 6,71-6,88 (1H, м), 7,21 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,36 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,44 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,51-7,63 (2H, м), 7,67-7,78 (2H, м), 7,83-7,93 (3H, м), 7,98 (1H, т, J=1,7 Гц), 10,34 (1H, с).

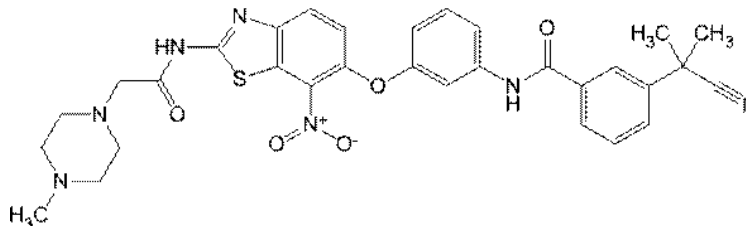
(iii) Одержання 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-[3-{2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)феніл]бензаміду

До розчину N-[3-{2-аміно-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду (3,0 г, 6,33 ммоль) у піридині (30 мл) додавали циклопропанкарбонілхлорид (1,15 мл, 12,7 ммоль) при 4°C і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли сумішшю етилацетат (300 мл)/тетрагідрофуран (30 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (200 мл) і насиченим сольовим розчином (200 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,71 г, 79 %) у вигляді жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,95-1,05 (4H, м), 1,73 (6H, с), 1,98-2,09 (1H, м), 6,81-6,92 (1H, м), 7,33-7,47 (2H, м), 7,49-7,65 (3H, м), 7,71-7,78 (1H, м), 7,90 (1H, дт, J=7,8, 1,2 Гц), 7,99 (1H, т, J=1,7 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,7 Гц), 10,38 (1H, с), 12,90 (1H, ш с).

Приклад 38

Одержання 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-[3-{2-[(4-метилпіперазин-1-іл)ацетил]аміно}-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)феніл]бензаміду

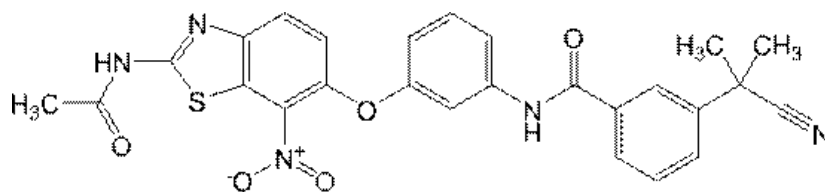


До розчину N-[3-{2-аміно-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду (150 мг, 0,32 ммоль), одержаного у Прикладі 37(ii), у диметилацетаміді, (2 мл) додавали хлорацетилхлорид (55 мкл, 0,70 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (25 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (25 мл) і насиченим сольовим розчином (25 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержаний залишок розчиняли у тетрагідрофурані (3 мл). До суміші додавали триетиламін (130 мкл, 0,95 ммоль) і 1-метилпіперазин (105 мкл, 0,95 ммоль), і суміш перемішували при 60°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (25 мл), промивали послідовно водою (25 мл) і насиченим сольовим розчином (25 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (метанол/етилацетат=0/100→15/85) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (162 мг, 84 %) у вигляді жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,73 (6H, с), 2,17 (3H, с), 2,36 (4H, ш с), 2,45-2,63 (6H, м), 6,81-6,90 (1H, м), 7,32-7,45 (2H, м), 7,51-7,64 (3H, м), 7,70-7,77 (1H, м), 7,85-7,93 (1H, м), 7,99 (1H, т, J=1,7 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,7 Гц), 10,38 (1H, с).

Приклад 39

Одержання N-[3-{2-(ацетиламіно)-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

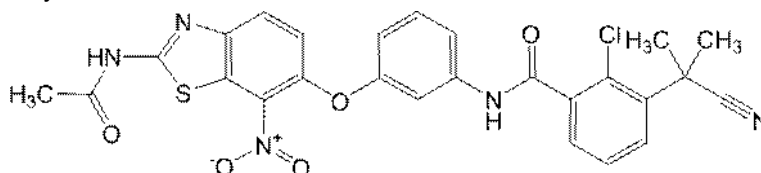


До розчину N-{3-[(2-аміно-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл}-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду (200 мг, 0,42 ммоль), одержаного у Прикладі 37(ii), у піридині (2 мл) додавали ацетилхлорид (39 мкл, 0,548 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і залишок суспендували в етилацетаті (20 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=50/50→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан/діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (112 мг, 52 %) у вигляді жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,73 (6H, c), 2,25 (3H, c), 6,81-6,90 (1H, м), 7,31-7,45 (2H, м), 7,52-7,61 (3H, м), 7,71-7,78 (1H, м), 7,83-7,93 (1H, м), 7,99 (1H, т, J=1,7 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,7 Гц), 10,39 (1H, c), 12,61 (1H, c).

#### Приклад 40

Одержання N-(3-[[2-(ацетиламіно)-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл]окси]феніл)-2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду



#### (i) Одержання 2,2,2-трифтор-N-(3-гідроксифеніл)ацетаміду

До розчину 3-амінофенолу (25 г, 229 ммоль) у тетрагідрофурани (500 мл) додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (41 мл, 295 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (500 мл), промивали послідовно водою (500 мл×2), 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (500 мл×2) і насиченим сольовим розчином (500 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (45,5 г, 97 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 6,56-6,67 (1H, м), 7,02-7,11 (1H, м), 7,13-7,25 (2H, м), 9,63 (1H, c), 11,10 (1H, c).

#### (ii) Одержання N-[3-(4-аміно-2-нітрофенокси)феніл]-2,2,2-трифторацетаміду

До розчину 2,2,2-трифтор-N-(3-гідроксифеніл)ацетаміду (5,0 г, 24,4 ммоль) і 4-фтор-3-нітроаніліну (3,8 г, 24,4 ммоль) у N,N-диметилформаміді (100 мл) додавали карбонат цезію (8,0 г, 24,5 ммоль) і суміш перемішували при 120°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат розбавляли етилацетатом (250 мл), промивали послідовно водою (250 мл) і насиченим сольовим розчином (250 мл×2), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→70/30) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,03 г, 36 %) у вигляді жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 5,75 (2H, c), 6,77 (1H, д, J=8,1 Гц), 6,93 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,02-7,11 (1H, м), 7,20 (2H, ш c), 7,35 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,40-7,50 (1H, м), 11,24 (1H, c).

#### (iii) Одержання N-{3-[(2-аміно-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл}-2,2,2-трифторацетаміду

Тіоціанат калію (4,3 г, 44,2 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (40 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину додавали N-[3-(4-аміно-2-нітрофенокси)феніл]-2,2,2-трифторацетамід (3,02 г, 8,85 ммоль) і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину повільно додавали краплями розчин бром (1,98 г, 12,4 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) і суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Одержаний нерозчинний матеріал жовтого кольору відфільтровували і промивали оцтовою кислотою. Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували в етилацетаті (400 мл) і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (400 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (200 мл) і об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (400 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=40/60→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,29 г, 37 %) у вигляді жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 6,83-6,94 (1H, м), 7,17-7,29 (2H, м), 7,39 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,45-7,52 (1H, м), 7,72 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,90 (2H, с), 11,24 (1H, ш с).

(iv) Одержання N-(3-{[2-(ацетиламіно)-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл]окси}феніл)-2,2,2-трифторацетаміду

До розчину N-{3-[(2-аміно-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл}-2,2,2-трифторацетаміду (1,2 г, 3,0 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали піридин (2,4 мл, 30 ммоль) і ацетилхлорид (340 мкл, 4,8 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (200 мл), промивали послідовно водою (100 мл), 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=50/50→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого порошку. Цю сполуку безпосередньо використовували для наступної реакції без наступного очищення.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 2,26 (3H, с), 6,92-6,98 (1H, м), 7,30-7,49 (3H, м), 7,50-7,64 (1H, м), 8,16 (1H, д, J=8,7 Гц), 11,32 (1H, ш с), 12,62 (1H, ш с).

(v) Одержання N-[6-(3-амінофенокси)-7-нітро-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетаміду

N-(3-{[2-(Ацетиламіно)-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл]окси}феніл)-2,2,2-трифторацетамід (стехіометрична кількість: 3,0 ммоль), одержаний у Прикладі 40 (iv), розчиняли у суміші розчинників тетрагідрофуран (13,5 мл)/метанол (4,5 мл), додавали 2N водний розчин гідроксиду натрію (4,5 мл, 9,0 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100 мл) і промивали водою (100 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=50/50→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,46 г, 45 % (вихід за 2 стадії)) у вигляді біло-коричневого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 2,25 (3H, с), 5,28 (2H, с), 6,14-6,24 (2H, м), 6,33-6,41 (1H, м), 7,02 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,26 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,10 (1H, д, J=8,9 Гц), 12,56 (1H, с).

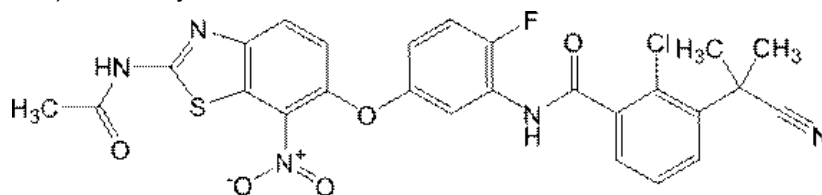
(vi) Одержання N-(3-{[2-(ацетиламіно)-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл]окси}феніл)-2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

До розчину 2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензойної кислоти (360 мг, 1,60 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали оксалілхлорид (172 мкл, 2,00 ммоль) і N,N-диметилформамід (10 мкл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у N,N-диметилацетаміді (2,5 мл). До розчину додавали N-[6-(3-амінофенокси)-7-нітро-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетамід (460 мг, 1,34 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок послідовно очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=50/50→100/0) і колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=70/30→100/0), і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші 2-бутанон/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (300 мг, 41 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,83 (6H, c), 2,25 (3H, c), 6,83 (1H, дд, J=7,5, 2,4 Гц), 7,32-7,42 (2H, м), 7,47 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,48-7,61 (3H, м), 7,65 (1H, дд, J=7,5, 1,8 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,7 Гц), 10,67 (1H, c), 12,61 (1H, c).

Приклад 41

- 5 Одержання N-(5-[[2-(ацетиламіно)-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл]окси]-2-фторфеніл)-2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду



(i) Одержання 2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)-N-(2-фтор-5-гідроксифеніл)бензаміду

- 2-Хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензойну кислоту (3,0 г, 13,4 ммоль) розчиняли у  
 10 тетрагідрофурані (67 мл) і додавали оксалілхлорид (1,35 мл, 15,8 ммоль) і N,N-диметилформамід (20 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і випарювали розчинник при зниженому тиску, одержуючи 2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензоїлхлорид. До розчину 3-аміно-4-фторфенолу (1,62 г, 12,8 ммоль) у  
 15 тетрагідрофурані (20 мл) додавали суспензію гідрокарбонату натрію (3,22 г, 38,3 ммоль) у воді (40 мл) і суміш інтенсивно перемішували при кімнатній температурі. До одержаної суміші додавали краплями при 0°C розчин 2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензоїлхлориду, одержаний вище, у тетрагідрофурані (20 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали етилацетат (100 мл) і відділяли водний шар. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (150 мл) і сушили над безводним сульфатом  
 20 натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат). Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску і одержаний залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,13 г, 97 %) у вигляді білого порошку.

- <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,84 (6H, c), 6,52-6,64 (1H, м), 7,06 (1H, дд, J=10,5, 9,0 Гц),  
 25 7,38 (1H, дд, J=6,6, 3,0 Гц), 7,46-7,59 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=7,5, 2,2 Гц), 9,46 (1H, c), 10,33 (1H, c).

(ii) Одержання N-[5-(4-аміно-2-нітрофенокси)-2-фторфеніл]-2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

- До розчину 2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)-N-(2-фтор-5-гідроксифеніл)бензаміду (2,0 г, 6,01 ммоль) і 4-фтор-3-нітроаніліну (940 мг, 6,02 ммоль) у N,N-диметилформаміді (12 мл) додавали карбонат цезію (2,94 г, 9,02 ммоль), і суміш перемішували при 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нерозчинний матеріал відфільтровували і промивали етилацетатом. Фільтрат і промивні середовища об'єднували і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (120  
 35 мл) і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (120 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (120 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (120 мл×2) і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=20/80→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи  
 40 вказану в заголовку сполуку (1,66 г, 59 %) у вигляді жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,84 (6H, c), 5,71 (2H, c), 6,72 (1H, дт, J=9,0, 3,6 Гц), 6,92 (1H, дд, J=9,0, 2,7 Гц), 7,01-7,11 (1H, м), 7,19 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,21-7,32 (1H, м), 7,44-7,60 (3H, м), 7,65 (1H, дд, J=7,8, 1,8 Гц), 10,51 (1H, c).

- 45 (iii) Одержання N-{5-[(2-аміно-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-2-фторфеніл}-2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

- Тіоціанат калію (1,63 г, 16,8 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (40 мл) і суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину додавали N-[5-(4-аміно-2-нітрофенокси)-2-фторфеніл]-2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензамід (1,57 г, 3,36 ммоль) і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину повільно додали краплями розчин бром у оцтовій кислоті (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали розчин бром у (400 мг, 2,50 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл) і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Одержаний нерозчинний матеріал жовтого кольору  
 55 відфільтровували і промивали оцтовою кислотою. Фільтрат і промивні середовища об'єднували,

і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували в суміші етилацетат (400 мл)/тетрагідрофуран (200 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (500 мл) і насиченим сольовим розчином (500 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=50/50→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (458 мг, 26 %) у вигляді жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,84 (6H, c), 6,79-6,89 (1H, м), 7,19 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,26-7,35 (1H, м), 7,45-7,61 (2H, м), 7,62-7,74 (3H, м), 7,87 (2H, c), 10,56 (1H, c).

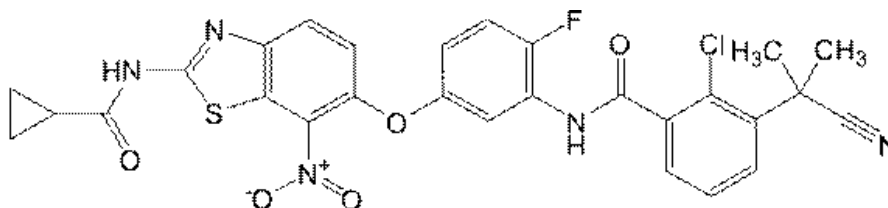
(iv) Одержання N-(5-[[2-(ацетиламіно)-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл]окси]-2-фторфеніл)-2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

До розчину N-{5-[(2-аміно-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-2-фторфеніл}-2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду (199 мг, 0,38 ммоль) у піридині (2 мл) додавали ацетилхлорид (41 мкл, 0,57 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок розбавляли етилацетатом (50 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=60/40→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (125 мг, 58 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,84 (6H, c), 2,25 (3H, c), 6,93-7,00 (1H, м), 7,28-7,43 (2H, м), 7,44-7,61 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=7,7, 1,7 Гц), 7,75 (1H, дд, J=6,3, 3,0 Гц), 8,13 (1H, д, J=8,7 Гц), 10,61 (1H, c), 12,60 (1H, ш c).

#### Приклад 42

Одержання 2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)-N-[5-[(2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-2-фторфеніл]бензаміду

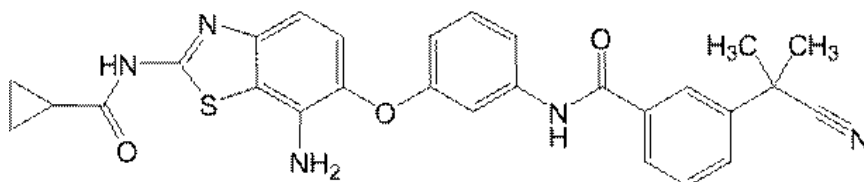


До розчину N-{5-[(2-аміно-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-2-фторфеніл}-2-хлор-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду (150 мг, 0,285 ммоль), одержаного у Прикладі 41 (iii), у тетрагідрофурані (8 мл), додавали піридин (160 мкл, 2,0 ммоль) і циклопропанкарбонілхлорид (39 мкл, 0,428 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали піридин (160 мкл, 2,0 ммоль) і циклопропанкарбонілхлорид (10 мкл, 0,11 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=60/40→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/діетиловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (54 мг, 32 %) у вигляді жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,96-1,05 (4H, м), 1,84 (6H, c), 1,99-2,08 (1H, м), 6,90-7,04 (1H, м), 7,30-7,41 (2H, м), 7,47-7,59 (2H, м), 7,65 (1H, дд, J=7,6, 1,8 Гц), 7,75 (1H, дд, J=6,2, 3,0 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,9 Гц), 10,61 (1H, c), 12,90 (1H, c).

#### Приклад 43

Одержання N-[3-[(7-аміно-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

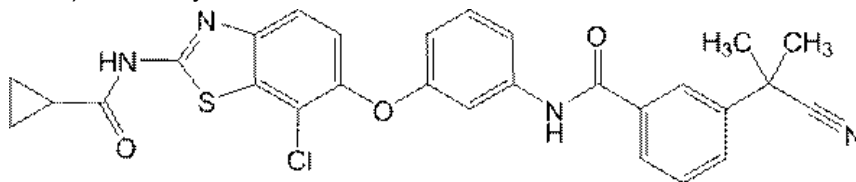


До розчину 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-[3-((2-((циклопропілкарбоніл)аміно]-7-нітро-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]бензаміду (2,5 г, 4,62 ммоль), одержаного у Прикладі 37 (iii), у суміші 1-метилпіролідін-2-он (20 мл)/метанол (50 мл) додавали 10 % паладій на вугіллі (250 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин в атмосфері водню (3 атм). Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (200 мл), промивали послідовно водою (200 мл), 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (200 мл) і насиченим сольовим розчином (200 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (870 мг, 37 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,84-1,03 (4H, м), 1,73 (6H, с), 1,88-2,04 (1H, м), 5,28 (2H, ш с), 6,72 (1H, дд, J=8,1, 2,8 Гц), 6,93-7,09 (2H, м), 7,30 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,36 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,46-7,53 (1H, м), 7,53-7,60 (1H, м), 7,67-7,78 (1H, м), 7,88 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,97 (1H, т, J=1,8 Гц), 10,30 (1H, с), 12,51 (1H, ш с).

#### Приклад 44

Одержання N-[3-((7-хлор-2-((циклопропілкарбоніл)аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду

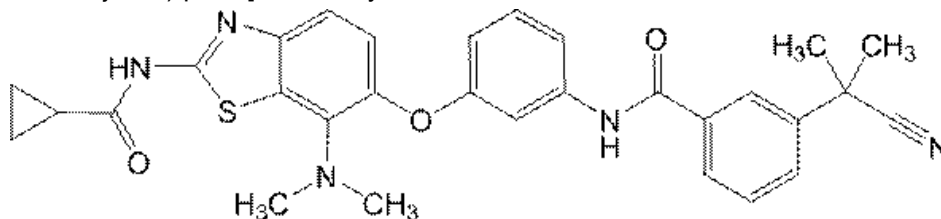


До суспензії N-[3-((7-аміно-2-((циклопропілкарбоніл)аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду (200 мг, 0,391 ммоль), одержаного у Прикладі 43, хлориду міді (I) (77 мг, 0,782 ммоль) і хлориду міді (II) (157 мг, 1,173 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали ізоамілнітрит (157 мкл, 1,173 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл), промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл×2), водою (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/діізопропіловий етер, одержуючи вказану в заголовку сполуку (64 мг, 31 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,91-1,02 (4H, м), 1,73 (6H, с), 1,95-2,08 (1H, м), 6,71-6,82 (1H, м), 7,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,36 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,42 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,52-7,63 (2H, м), 7,69-7,80 (2H, м), 7,84-7,92 (1H, м), 7,98 (1H, т, J=1,7 Гц), 10,34 (1H, с), 12,87 (1H, ш с).

#### Приклад 45

Одержання 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-[3-((2-((циклопропілкарбоніл)аміно)-7-(диметиламіно)-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]бензаміду



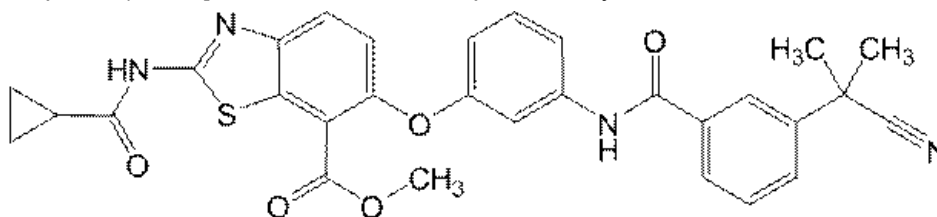
До розчину N-[3-((7-аміно-2-((циклопропілкарбоніл)аміно)-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензаміду (100 мг, 0,195 ммоль), одержаного у Прикладі 43, в оцтовій кислоті (2 мл) додавали параформальдегід (36 мг, 1,19 ммоль) і ціаноборогідрид натрію (45 мг,

0,644 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=20/80→80/20) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (72 мг, 68 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,88-1,04 (4H, м), 1,73 (6H, с), 1,90-2,06 (1H, м), 2,81 (6H, с), 6,71 (1H, дд, J=8,2, 1,6 Гц), 7,06 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,32 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,40 (1H, т, J=2,1 Гц), 7,44-7,53 (2H, м), 7,56 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,68-7,77 (1H, м), 7,88 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,97 (1H, т, J=1,7 Гц), 10,31 (1H, с), 12,60 (1H, ш с).

Приклад 46

Одержання метил 6-[3-({[3-(1-ціано-1-метилетил)феніл]карбоніл}аміно)фенокси]-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату



(i) Одержання метил 2-[3-({[3-(1-ціано-1-метилетил)феніл]карбоніл}аміно)фенокси]-5-нітробензоату

До розчину 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-(3-гідроксифеніл)бензаміду (5,0 г, 17,8 ммоль), одержаного у Прикладі 1 (i), і метил 2-фтор-5-нітробензоату (3,55 г, 17,8 ммоль) у N,N-диметилформаміді (50 мл) додавали карбонат калію (3,68 г, 26,7 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Нерозчинний матеріал відфільтровували і промивали етилацетатом (200 мл). Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і промивали послідовно 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (200 мл) і насиченим сольовим розчином (200 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,45 г, 98 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,75 (6H, с), 3,88 (3H, с), 6,90-6,99 (1H, м), 7,14 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,43-7,53 (1H, м), 7,55-7,64 (1H, м), 7,64-7,71 (2H, м), 7,72-7,81 (1H, м), 7,88-7,95 (1H, м), 8,02 (1H, т, J=1,7 Гц), 8,41 (1H, дд, J=9,3, 3,0 Гц), 8,64 (1H, д, J=3,0 Гц), 10,49 (1H, с).

(ii) Одержання метил 5-аміно-2-[3-({[3-(1-ціано-1-метилетил)феніл]карбоніл}аміно)фенокси]бензоату

До розчину метил 2-[3-({[3-(1-ціано-1-метилетил)феніл]карбоніл}аміно)фенокси]-5-нітробензоату (4,00 г, 8,70 ммоль) у суміші 1-метилпіролідін-2-он (20 мл)/метанол (40 мл)/тетрагідрофуран (10 мл) додавали 10 % паладій на вугіллі (400 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин в атмосфері водню (1 атм). Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (200 мл), промивали послідовно водою (100 мл×2) і насиченим сольовим розчином (100 мл×2), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,42 г, 92 %) у вигляді блідо-жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,74 (6H, с), 2,69 (3H, с), 5,33 (2H, с), 6,44-6,63 (1H, м), 6,71-6,96 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,19-7,32 (2H, м), 7,39-7,44 (1H, м), 7,57 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,68-7,80 (1H, м), 7,83-7,94 (1H, м), 7,98 (1H, т, J=1,7 Гц), 10,28 (1H, с).

(iii) Одержання метил 2-аміно-6-[3-({[3-(1-ціано-1-метилетил)феніл]карбоніл}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату

Тіоціанат калію (1,02 г, 10,5 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину додавали розчин метил 5-аміно-2-[3-({[3-(1-ціано-1-метилетил)феніл]карбоніл}аміно)фенокси]бензоату (1,13 г, 2,62 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) і суміш потім перемішували при кімнатній

температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину повільно додавали краплями розчин бром (460 мг, 2,88 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Одержаний нерозчинний матеріал жовтого кольору відфільтровували і промивали оцтовою кислотою. Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували в етилацетаті (200 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл×2), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=40/60→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,15 г, 90 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 1,73 (6H, c), 3,74 (3H, c), 6,65-6,73 (1H, м), 7,06 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,25-7,38 (2H, м), 7,44-7,63 (5H, м), 7,67-7,77 (1H, м), 7,82-7,91 (1H, м), 7,97 (1H, т, J=1,7 Гц), 10,29 (1H, c).

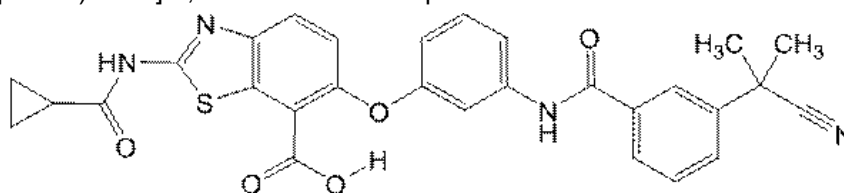
(iv) Одержання метил 6-[3-({3-(1-ціано-1-метилетил)феніл}карбоніл)аміно)фенокси]-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату

До розчину метил 2-аміно-6-[3-({3-(1-ціано-1-метилетил)феніл}карбоніл)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату (0,92 г, 1,88 ммоль) у піридині (5 мл) додавали циклопропанкарбонілхлорид (371 мкл, 4,1 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали послідовно водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували у метанолі (10 мл), додавали карбонат натрію (250 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали послідовно водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок послідовно очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=40/60→100/0) і колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=40/60→60/40), і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (706 мг, 68 %) у вигляді блідо-жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,98 (4H, д, J=4,2 Гц), 1,73 (6H, c), 1,96-2,08 (1H, м), 3,81 (3H, c), 6,72-6,79 (1H, м), 7,25 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,31-7,42 (2H, м), 7,49-7,63 (2H, м), 7,69-7,77 (1H, м), 7,88 (1H, дт, J=7,7, 1,3 Гц), 7,97 (1H, т, J=1,7 Гц), 8,01 (1H, д, J=8,7 Гц), 10,31 (1H, c), 12,69 (1H, ш c).

Приклад 47

Одержання 6-[3-({3-(1-ціано-1-метилетил)феніл}карбоніл)аміно)фенокси]-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-7-карбонової кислоти

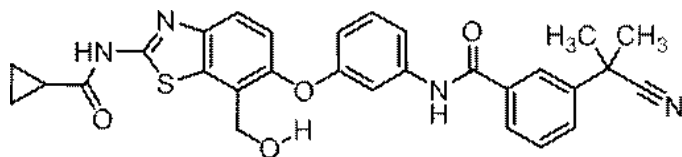


Метил 6-[3-({3-(1-ціано-1-метилетил)феніл}карбоніл)аміно)фенокси]-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилат (570 мг, 1,02 ммоль), одержаний у Прикладі 46 (iv), розчиняли у суміші розчинників тетрагідрофуран (6 мл)/метанол (2 мл)/вода (2 мл), додавали моногідрат гідроксиду літію (150 мг, 3,66 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою, розбавляли етилацетатом (100 мл)/тетрагідрофуран (100 мл) і промивали водою (100 мл). Органічний шар концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метанол/етилацетат=0/100→10/90) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (300 мг, 54 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,90-1,01 (4H, м), 1,72 (6H, c), 1,94-2,09 (1H, м), 6,70 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц), 7,21 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,27-7,36 (2H, м), 7,47-7,61 (2H, м), 7,68-7,77 (1H, м), 7,87 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,92-7,99 (2H, м), 10,30 (1H, c), 12,61 (1H, c), 13,55 (1H, ш c).

## Приклад 48

Одержання 3-(1-ціано-1-метилетил)-N-[3-((2-((циклопропілкарбоніл)аміно)-7-(гідроксиметил)-1,3-бензотіазол-6-іл)окси)феніл]бензаміду

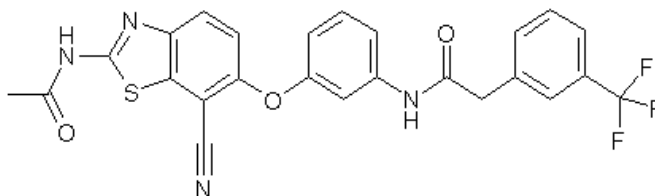


До розчину метил 6-[3-((3-(1-ціано-1-метилетил)феніл)карбоніл)аміно)фенокси]-2-((циклопропілкарбоніл)аміно)-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату (200 мг, 0,369 ммоль), одержаного у Прикладі 46 (iv), у тетрагідрофурани (8 мл), додавали триетиламін (101 мкл, 0,738 ммоль) і ізобутилхлорформіат (96 мкл, 0,738 ммоль) при 4°C, і суміш перемішували при 4°C протягом 30 хвилин. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли у тетрагідрофурани (2 мл), додавали борогідрид натрію (42 мг, 1,10 ммоль) і метанол (2 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли етилацетатом (20 мл), промивали послідовно 1N хлорводневою кислотою (5 мл), 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію (10 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=20/80→60/40) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (108 мг, 55 %) у вигляді біло-жовтого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,90-1,00 (4H, м), 1,73 (6H, с), 1,93-2,07 (1H, м), 4,74 (2H, д, J=5,1 Гц), 5,65 (1H, т, J=5,3 Гц), 6,66-6,77 (1H, м), 7,09 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,33 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,37 (1H, т, J=2,2 Гц), 7,51 (1H, дд, J=8,3, 0,9 Гц), 7,57 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,69-7,79 (1H, м), 7,83-7,92 (1H, м), 7,97 (1H, т, J=1,8 Гц), 10,33 (1H, с), 12,51 (1H, ш с).

## Приклад 49

Одержання N-(3-([2-(ацетиламіно)-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл]окси)феніл)-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетаміду

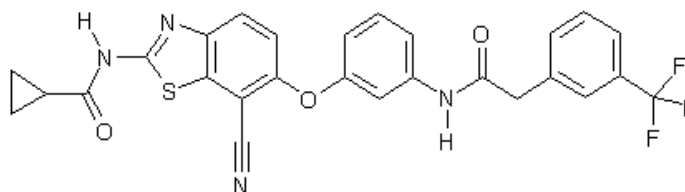


Суміш N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]ацетаміду (141 мг, 0,436 ммоль), одержаного у Прикладі 12 (ii), [3-(трифторметил)феніл]оцтової кислоти (176 мг, 0,872 ммоль), гексафторфосфату О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (331 мг, 0,872 ммоль) і піридину (3 мл) перемішували при 85°C протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (5 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином хлориду амонію (5 мл), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=40/60→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гептан (1/1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (154 мг, 69 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 2,25 (3H, с), 3,77 (2H, с), 6,76-6,92 (1H, м), 7,15 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,31-7,42 (2H, м), 7,43-7,49 (1H, м), 7,50-7,65 (3H, м), 7,67 (1H, с), 8,03 (1H, д, J=9,1 Гц), 10,38 (1H, с), 12,70 (1H, с).

## Приклад 50

Одержання N-{7-ціано-6-[3-((3-(трифторметил)феніл)ацетил)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксаміду

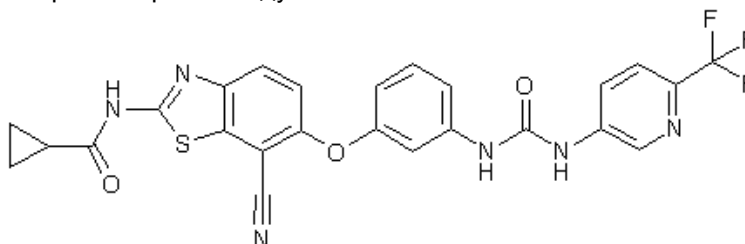


Суміш N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксаміду (100 мг, 0,285 ммоль), одержаного у Прикладі 3 (vi), [3-(трифторметил)феніл]оцтової кислоти (138 мг, 0,684 ммоль), гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію (260 мг, 0,684 ммоль) і піридину (2 мл) перемішували при 85°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (5 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином хлориду амонію (5 мл), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→100/0) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гептан (1/2), одержуючи вказану в заголовку сполуку (87 мг, 57 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,91-1,11 (4H, м), 1,93-2,11 (1H, м), 3,77 (2H, с), 6,79-6,91 (1H, м), 7,15 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,31-7,43 (2H, м), 7,43-7,48 (1H, м), 7,50-7,65 (3H, м), 7,67 (1H, с), 8,02 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,38 (1H, с), 12,99 (1H, с).

#### Приклад 51

Одержання N-{7-ціано-6-[3-({[6-(трифторметил)піридин-3-іл]карбамоїл}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксаміду

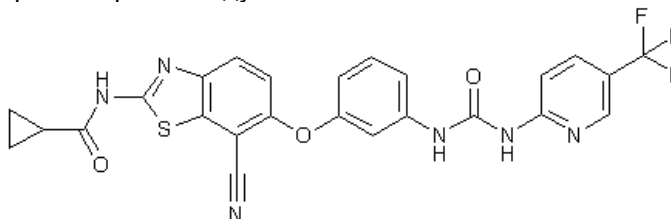


До розчину біс(трихлорметил)карбонату (59,3 мг, 0,200 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (200 мг, 0,571 ммоль), одержаний у Прикладі 3 (vi), і триетиламін (158 мкл, 1,14 ммоль) при 4°C, і суміш перемішували при тій же температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали 6-(трифторметил)піридин-3-амін (185 мг, 1,14 ммоль) і суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (метанол/етилацетат=0/100→10/90) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гептан (1/1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (79 мг, 26 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,92-1,09 (4H, м), 1,95-2,10 (1H, м), 6,75-6,86 (1H, м), 7,17 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,22-7,29 (1H, м), 7,33-7,45 (2H, м), 7,81 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,04 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,18 (1H, дд, J=8,6, 2,2 Гц), 8,71 (1H, д, J=2,5 Гц), 9,17 (1H, с), 9,35 (1H, с), 13,00 (1H, ш с).

#### Приклад 52

Одержання N-{7-ціано-6-[3-({[5-(трифторметил)піридин-2-іл]карбамоїл}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксаміду

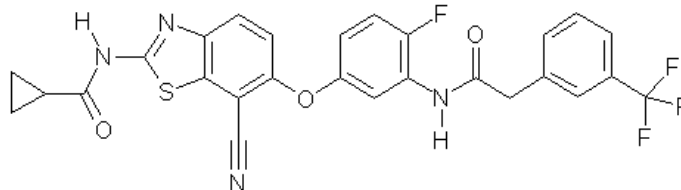


До розчину біс(трихлорметил)карбонату (59,3 мг, 0,200 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали N-[6-(3-амінофенокси)-7-ціано-1,3-бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксамід (200 мг, 0,571 ммоль), одержаний у Прикладі 3 (vi), і триетиламін (158 мкл, 1,14 ммоль) при 4°C, і суміш перемішували при тій же температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали 5-  
 5 (трифторметил)піридин-2-амін (185 мг, 1,14 ммоль) і суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (10 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали  
 10 за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (метанол/етилацетат=0/100→10/90) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гептан (1/1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (113 мг, 37 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,92-1,09 (4H, м), 1,98-2,14 (1H, м), 6,77-6,89 (1H, м), 7,16 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,26-7,33 (1H, м), 7,35-7,45 (1H, м), 7,49 (1H, т, J=2,2 Гц), 7,80 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,04 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,11 (1H, дд, J=8,9, 2,4 Гц), 8,54-8,71 (1H, м), 9,82 (1H, с), 10,16 (1H, с), 12,99 (1H, ш с).

#### Приклад 53

Одержання N-{7-ціано-6-[4-фтор-3-({[3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-  
 20 бензотіазол-2-іл]циклопропанкарбоксаміду



(i) Одержання N-(2-фтор-5-гідроксифеніл)-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетаміду

[3-(трифторметил)феніл]оцтову кислоту (4,1 г, 20,1 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (20 мл) і додавали оксалілхлорид (2,1 мл, 24,5 ммоль) і N,N-диметилформамід (5 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і випарювали розчинник при  
 25 зниженому тиску, одержуючи [3-(трифторметил)феніл]ацетилхлорид. До розчину 3-аміно-4-фторфенолу (2,43 г, 19,1 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали суспензію гідрокарбонату натрію (2,41 г, 28,6 ммоль) у воді (30 мл) і суміш інтенсивно перемішували при кімнатній температурі. До суміші краплями додавали розчин [3-(трифторметил)феніл]ацетилхлориду,  
 30 одержаний вище, у тетрагідрофурані (10 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Для виділення водного шару до реакційної суміші додавали етилацетат (100 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (100 мл) і сушили над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і одержаний розчин очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин  
 35 концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,84 г, 98 %) у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 3,85 (2H, с), 6,46 (1H, дт, J=8,6, 3,6 Гц), 7,02 (1H, дд, J=11,0, 8,9 Гц), 7,40 (1H, дд, J=6,6, 3,0 Гц), 7,46-7,69 (3H, м), 7,71 (1H, с), 9,35 (1H, с), 9,89 (1H, с).

(ii) Одержання N-[5-(2-ціано-4-нітрофенокси)-2-фторфеніл]-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетаміду

До розчину 3-ціано-4-фторнітробензолу (0,530 г, 3,19 ммоль) і N-(2-фтор-5-гідроксифеніл)-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетаміду (1,00 г, 3,19 ммоль) у N,N-диметилформаміді (5 мл) додавали карбонат калію (0,530 г, 3,83 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали послідовно  
 45 водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували. Одержаний органічний шар очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: 50 % етилацетат/н-гексан) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,38 г, 94 %) у вигляді жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 3,91 (2H, с), 7,01 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,08-7,16 (1H, м), 7,48 (1H, дд, J=10,7, 9,0 Гц), 7,52-7,66 (3H, м), 7,70 (1H, с), 7,98 (1H, дд, J=6,6, 3,0 Гц), 8,39-8,44 (1H, м), 8,84 (1H, д, J=2,7 Гц), 10,31 (1H, с).

(iii) Одержання N-[5-(4-аміно-2-ціанофенокси)-2-фторфеніл]-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетаміду

До розчину N-[5-(2-ціано-4-нітрофенокси)-2-фторфеніл]-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетаміду (1,36 г, 2,96 ммоль) в суміші етанол (25 мл)/тетрагідрофуран (10 мл) додавали 10 % паладій на вугіллі (160 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин в атмосфері водню (1 атм). Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при

зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→100/0) і фракцію, що містить цільовий продукт, концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,17 г, 92 %) у вигляді аморфної речовини бежевого кольору.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 3,87 (2H, с), 5,48 (2H, с), 6,72 (1H, дт, J=8,8, 3,5 Гц), 6,80-7,01

(3H, м), 7,26 (1H, дд, J=10,6, 9,1 Гц), 7,49-7,65 (4H, м), 7,68 (1H, с), 10,10 (1H, с).

(iv) Одержання N-{5-[(2-аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-2-фторфеніл}-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетаміду

До розчину N-[5-(4-аміно-2-ціанофенокси)-2-фторфеніл]-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетаміду (1,15 г, 2,68 ммоль) в оцтовій кислоті (40 мл) додавали

тіоціанат калію (1,22 г, 12,6 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину додавали краплями розчин бром (652 мг, 4,08 ммоль) в оцтовій кислоті (6,5 мл) протягом 10 хвилин. Після завершення додавання краплями, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли

оцтовою кислотою (50 мл), і нерозчинний матеріал відфільтровували, і промивали оцтовою кислотою, фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували в суміші етилацетат (120 мл)/тетрагідрофуран (12 мл)

і суспензію промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (120 мл) і насиченим сольовим розчином (120 мл), і сушили над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,13 г, 87 %) у вигляді бежевого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 3,87 (2H, с), 6,76-7,01 (2H, м), 7,33 (1H, дд, J=10,6, 9,1 Гц),

7,44-7,66 (4H, м), 7,68 (1H, с), 7,75 (1H, дд, J=6,4, 3,0 Гц), 7,87 (2H, с), 10,17 (1H, с).

(v) Одержання N-{7-ціано-6-[4-фтор-3-({3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксаміду

До розчину N-{5-[(2-аміно-7-ціано-1,3-бензотіазол-6-іл)окси]-2-фторфеніл}-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетаміду (980 мг, 2,01 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (8 мл) додавали

піридин (242 мкл, 3,02 ммоль) і циклопропанкарбонілхлорид (255 мкл, 2,81 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали

циклопропанкарбонілхлорид (255 мкл, 2,81 ммоль) і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали воду (20 мл) і суміш екстрагували

етилацетатом (20 мл). Органічний шар промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл), і сушили над безводним

сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Біло-коричневий маслоподібний залишок кристалізували з суміші етанол/вода (1/1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,06 г, 95 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,89-1,05 (4H, м), 1,97-2,13 (1H, м), 3,88 (2H, с), 6,97 (1H, дт, J=8,7, 3,6 Гц), 7,08 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,37 (1H, дд, J=10,6, 9,1 Гц), 7,49-7,64 (3H, м), 7,68 (1H, с), 7,83 (1H, дд, J=6,4, 3,0 Гц), 7,99 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,21 (1H, с), 12,97 (1H, с).

Приклад 54

Одержання метил 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-6-[4-фтор-3-({3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату

До розчину метил 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-6-[4-фтор-3-({3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату (1,06 г, 2,01 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (8 мл) додавали

піридин (242 мкл, 3,02 ммоль) і циклопропанкарбонілхлорид (255 мкл, 2,81 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали

циклопропанкарбонілхлорид (255 мкл, 2,81 ммоль) і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали воду (20 мл) і суміш екстрагували

етилацетатом (20 мл). Органічний шар промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл), і сушили над безводним

сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Біло-коричневий маслоподібний залишок кристалізували з суміші етанол/вода (1/1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,06 г, 95 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,89-1,05 (4H, м), 1,97-2,13 (1H, м), 3,88 (2H, с), 6,97 (1H, дт, J=8,7, 3,6 Гц), 7,08 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,37 (1H, дд, J=10,6, 9,1 Гц), 7,49-7,64 (3H, м), 7,68 (1H, с), 7,83 (1H, дд, J=6,4, 3,0 Гц), 7,99 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,21 (1H, с), 12,97 (1H, с).

Приклад 54

Одержання метил 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-6-[4-фтор-3-({3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату

До розчину метил 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-6-[4-фтор-3-({3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату (1,06 г, 2,01 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (8 мл) додавали

піридин (242 мкл, 3,02 ммоль) і циклопропанкарбонілхлорид (255 мкл, 2,81 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали

циклопропанкарбонілхлорид (255 мкл, 2,81 ммоль) і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали воду (20 мл) і суміш екстрагували

етилацетатом (20 мл). Органічний шар промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл), і сушили над безводним

сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Біло-коричневий маслоподібний залишок кристалізували з суміші етанол/вода (1/1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,06 г, 95 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,89-1,05 (4H, м), 1,97-2,13 (1H, м), 3,88 (2H, с), 6,97 (1H, дт, J=8,7, 3,6 Гц), 7,08 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,37 (1H, дд, J=10,6, 9,1 Гц), 7,49-7,64 (3H, м), 7,68 (1H, с), 7,83 (1H, дд, J=6,4, 3,0 Гц), 7,99 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,21 (1H, с), 12,97 (1H, с).

Приклад 54

Одержання метил 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-6-[4-фтор-3-({3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату

До розчину метил 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-6-[4-фтор-3-({3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату (1,06 г, 2,01 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (8 мл) додавали

піридин (242 мкл, 3,02 ммоль) і циклопропанкарбонілхлорид (255 мкл, 2,81 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали

циклопропанкарбонілхлорид (255 мкл, 2,81 ммоль) і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали воду (20 мл) і суміш екстрагували

етилацетатом (20 мл). Органічний шар промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл), і сушили над безводним

сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Біло-коричневий маслоподібний залишок кристалізували з суміші етанол/вода (1/1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,06 г, 95 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,89-1,05 (4H, м), 1,97-2,13 (1H, м), 3,88 (2H, с), 6,97 (1H, дт, J=8,7, 3,6 Гц), 7,08 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,37 (1H, дд, J=10,6, 9,1 Гц), 7,49-7,64 (3H, м), 7,68 (1H, с), 7,83 (1H, дд, J=6,4, 3,0 Гц), 7,99 (1H, д, J=9,0 Гц), 10,21 (1H, с), 12,97 (1H, с).

Приклад 54

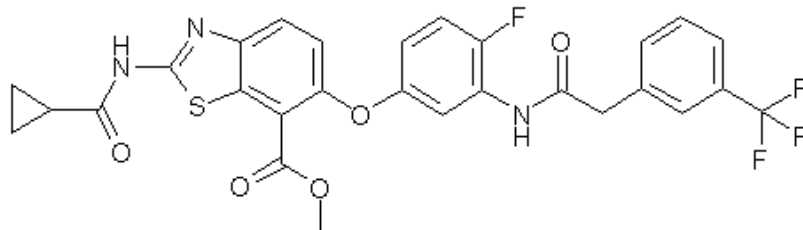
Одержання метил 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-6-[4-фтор-3-({3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату

До розчину метил 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-6-[4-фтор-3-({3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату (1,06 г, 2,01 ммоль) у N,N-диметилацетаміді (8 мл) додавали

піридин (242 мкл, 3,02 ммоль) і циклопропанкарбонілхлорид (255 мкл, 2,81 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали

циклопропанкарбонілхлорид (255 мкл, 2,81 ммоль) і суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали воду (20 мл) і суміш екстрагували

етилацетатом (20 мл). Органічний шар промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл), і сушили над безводним



(i) Одержання метил 2-[4-фтор-3-({3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-5-нітробензоату

До розчину метил 2-фтор-5-нітробензоату (1,65 г, 8,29 ммоль) і N-(2-фтор-5-гідроксифеніл)-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетаміду (2,60 г, 8,30 ммоль), одержаного у Прикладі 53 (i), у N,N-диметилформаміді (17 мл), додавали карбонат калію (1,72 г, 12,5 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (90

мл), промивали послідовно водою (2×90 мл) і насиченим сольовим розчином (90 мл), і сушили над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували. Одержаний органічний шар очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,78 г, 93 %) у вигляді коричневого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 3,85 (3H, c), 3,89 (2H, c), 6,97 (1H, дт, J=8,6, 3,6 Гц), 7,04 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,41 (1H, дд, J=10,5, 9,0 Гц), 7,49-7,66 (3H, м), 7,69 (1H, c), 7,84 (1H, дд, J=6,6, 5,7 Гц), 8,35 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц), 8,60 (1H, д, J=2,7 Гц), 10,25 (1H, c).

(ii) Одержання метил 5-аміно-2-[4-фтор-3-({[3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]бензоату  
До розчину метил 2-[4-фтор-3-({[3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-5-нітробензоату (3,75 г, 7,62 ммоль) у розчині суміші метанол (40 мл)/тетрагідрофуран (8 мл) додавали 10 % паладій на вугіллі (400 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин в атмосфері водню (1 атм). Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/н-гексан=30/70→80/20) і фракцію, що містить цільовий продукт, концентрували при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,09 г, 87 %) у вигляді жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 3,63 (3H, c), 3,84 (2H, c), 5,31 (2H, c), 6,53 (1H, дт, J=8,9, 3,5 Гц), 6,70-6,85 (2H, м), 7,04 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,16 (1H, дд, J=10,6, 9,1 Гц), 7,44 (1H, дд, J=6,4, 3,0 Гц), 7,51-7,65 (3H, м), 7,68 (1H, c), 9,99 (1H, c).

(iii) Одержання метил 2-аміно-6-[4-фтор-3-({[3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату

До розчину метил 5-аміно-2-[4-фтор-3-({[3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]бензоату (3,00 г, 6,09 ммоль) в оцтовій кислоті (70 мл) додавали тіоціанат калію (2,37 г, 24,4 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаного розчину додавали краплями розчин бром (1,27 мг, 7,92 ммоль) в оцтовій кислоті (35 мл) протягом 20 хвилин. Після завершення додавання краплями, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 36 годин. Нерозчинний матеріал відфільтровували і промивали етилацетатом (200 мл). Фільтрат і промивні середовища об'єднували, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок суспендували в етилацетат (100 мл), і суспензію промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (2×100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували, фільтрат очищали за допомогою колонкової хроматографії на основному силікагелі (елюат: етилацетат) і одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гексан(1:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,78 г, 88 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 3,72 (3H, c), 3,84 (2H, c), 6,63 (1H, дт, J=8,8, 3,5 Гц), 6,99 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,21 (1H, дд, J=10,6, 9,1 Гц), 7,49-7,63 (7H, м), 7,67 (1H, c), 10,05 (1H, c).

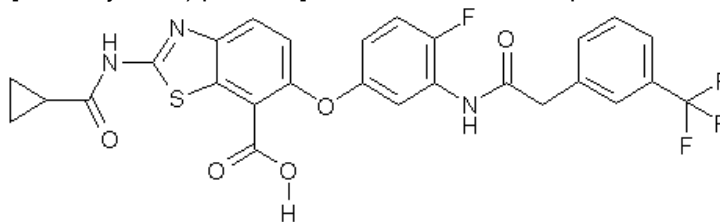
(iv) Одержання метил 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-6-[4-фтор-3-({[3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату

До розчину метил 2-аміно-6-[4-фтор-3-({[3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату (2,50 мг, 4,81 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали піридин (770 мкл, 9,62 ммоль) і циклопропанкарбонілхлорид (790 мкл, 8,66 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (80 мл), промивали послідовно насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл), і органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/н-гексан=40/60→80/20) і фракцію, що містить цільовий продукт, концентрували при зниженому тиску. Одержаний блідо-жовтий залишок перекристалізовували з суміші етилацетат/н-гексан (3/2), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,25 г, 80 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,91-1,04 (4Н, м), 1,93-2,10 (1Н, м), 3,80 (3Н, с), 3,85 (2Н, с), 6,71 (1Н, дт, J=8,8, 3,5 Гц), 7,17 (1Н, д, J=8,9 Гц), 7,25 (1Н, дд, J=10,6, 9,1 Гц), 7,49-7,65 (4Н, м), 7,67 (1Н, с), 7,96 (1Н, д, J=8,9 Гц), 10,09 (1Н, с), 12,67 (1Н, с).

Приклад 55

5 Одержання 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-6-[4-фтор-3-({[3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбонової кислоти



До розчину метил 2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-6-[4-фтор-3-({[3-(трифторметил)феніл]ацетил}аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-7-карбоксилату (1,50 г, 2,68 ммоль), одержаного у Прикладі 54 (iv), у суміші тетрагідрофуран (24 мл)/метанол (8 мл) додавали розчин моногідрат гідроксиду літію (1,05 г, 25,7 ммоль) у воді (8 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою і органічний розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержаний залишок збирали шляхом фільтрації, повторно промивали водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,27 г, 83 %) у вигляді білого порошку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 0,77-1,13 (4Н, м), 1,93-2,11 (1Н, м), 3,84 (2Н, с), 6,67 (1Н, дт, J=8,9, 3,6 Гц), 7,14 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,23 (1Н, дд, J=10,6, 9,1 Гц), 7,48-7,64 (4Н, м), 7,66 (1Н, с), 7,92 (1Н, д, J=8,7 Гц), 10,07 (1Н, с), 12,61 (1Н, с), 13,54 (1Н, ш с).

Приклад Рецепттури 1

20 Медикамент, що містить сполуку представленого винаходу як активний компонент, можна одержати, наприклад, згідно з наступною рецептурою.

1. капсула

(1) сполука, одержана у Прикладі 1 40 мг

(2) лактоза 70 мг

25 (3) мікрокристалічна целюлоза 9 мг

(4) стеарат магнію 1 мг

1 капсула 120 мг

(1), (2), (3) і 1/2 компонента (4) змішують, гранулюють. До гранул додають залишок (4) і одержаною сумішшю наповнюють желатинові капсули.

30 2. таблетка

(1) сполука, одержана Прикладі 1 40 мг

(2) лактоза 58 мг

(3) кукурудзяний крохмаль 18 мг

(4) мікрокристалічна целюлоза 3,5 мг

35 (5) стеарат магнію 0,5 мг

1 таблетка 120 мг

(1), (2), (3), 2/3 (4) і 1/2 (5) змішують і гранулюють. До гранул додають залишок (4) і (5) і суміш пресують у таблетки

Приклад Рецепттури 2

40 Сполуку, одержану в Прикладі 1 (50 мг), розчиняють згідно з Японською Фармакопеею в дистильованій воді для ін'єкції (50 мл) і доводять згідно з Японською Фармакопеею дистильованою водою для ін'єкції до 100 мл. Цей розчин фільтрують за стерильних умов. Відбирають розчин (1 мл) і наповнюють ним пляшечку для ін'єкції за стерильних умов, сублімують і запечатують.

45 Експериментальний Приклад 1

Клонування гена BRAF людини та одержання рекомбінантного бакуловірусу

Ген BRAF людини клонували за допомогою ПЛР реакції, використовуючи людську Testis κДНК бібліотеку (Clontech) як матрицю. Праймер, використовуваний для ПЛР, одержували з інформаційної основної послідовності (Genbank Accession No.: NM\_004333) гена BRAF шляхом додавання основної послідовності, що кодує флаговий пептид і розпізнавальної послідовності рестриктази до ділянки, що кодує домен кінази BRAF, так що білок містить N-термінальну флагову мітку. Основні послідовності праймеру показані нижче.

BRAF-U:

5'-  
AAAGAATTCACCATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGACCCCCCTGCCTCATTACCTGGCT-  
3" (SEQ ID NO:1)

та

5 BRAF-L:

5'-AAAAGTCGACTCAGTGGACAGGAAACGCACCATAT-3" (SEQ ID NO:2)

ПЛР реакцію проводили, використовуючи Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd). Одержаний ПЛР продукт піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1 %), ДНК фрагмент, збільшений з використанням ПЛР, виділяли з гелю і потім розщеплювали рестрикційними ферментами EcoRI і Sall. ДНК, оброблену рестрикційними ферментами піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1 %), і одержаний ДНК фрагмент виділяли. Виділений ДНК фрагмент лігували до плазмиди pFASTBAC1 (Invitrogen), розщепленої рестрикційними ферментами EcoRI і Sall, одержуючи експресійну плазмиду pFB-BRAF, і підтверджували основну послідовність вставленого фрагмента. Крім того, мутацію вводили у V600E, використовуючи набір Quick change Site Directed Mutagenesis (Stratagene). Основні послідовності праймерів показані нижче.

V600E-U:

5'-GGTCTAGCTACAGAGAAATCTCGATGGAG-3' (SEQ ID NO:3)

та

V600E-L:

20 5'-CTCCATCGAGATTTCTCTGTAGCTAGACC-3' (SEQ ID NO:4)

Одержану плазмиду секвентували для підтвердження введення мутації до V600E. ДНК розщеплювали рестрикційними ферментами EcoRI і Sall, ДНК, оброблену рестрикційними ферментами піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1 %), і одержаний ДНК фрагмент виділяли. Виділений ДНК фрагмент лігували до плазмиди pFASTBAC1 (Invitrogen), розщепленої рестрикційними ферментами EcoRI і Sall, одержуючи експресійну плазмиду pFB-V600E.

Використовуючи BAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (Invitrogen), одержували вихідний вірус BAC-V600E рекомбінантного бакуловірусу.

Експериментальний Приклад 2

Одержання BRAF (V600E) білка

30 SF-21 клітини (Invitrogen) висівали в концентрації  $1 \times 10^6$  клітин/мл в Sf-900II SFM середовище (1 л, Invitrogen), що містить 10 % сироватки ембріону теляти (сліди), 50 мг/л гентаміцину (Invitrogen) і 0,1 % Плуронік F-68 (Invitrogen), і збовтували культуру, використовуючи 2 л колбу Ерленмейєра при 27°C, 100 об/хв. Після культивування протягом 24 годин, до суміші додавали рекомбінантний бакуловірус BAC-V600E і суміш потім культивували протягом 3 днів. Культуральне середовище центрифугували при 2000 об/хв протягом 5 хв. одержуючи інфіковані вірусом клітини. Інфіковані клітини промивали саліном забуференим фосфатом (Invitrogen), центрифугували при тих же самих умовах і клітини консервували при -80°C. Кріоконсервовані клітини розморожували на льоду, суспендували у буфері A (50 mM Tris буфер (30 мл, pH 7,4), що містить 20 % гліцерину, 0,15 M NaCl) доповненому Повним інгібітором протеази (Complete Protease Inhibitor) (Boehringer) і руйнували 3 рази в гомогенізаторі Політрон (Kinematica) при 20000 об/хв протягом 30 сек. Зруйноване середовище освітлювали центрифугуванням при 40000 об/хв протягом 30 хв. і фільтрували через 0,45 мкм фільтр. Фільтрат пропускали через колонку, наповнену Анти-FLAG M2 Affinity Gel (4 мл, Sigma), із швидкістю потоку приблизно 0,5 мл/хв. Колонку промивали буфером A і елюювали буфером A, що містить 100 мкг/мл FLAG пептиду (Sigma). Буфер цього концентрату заміщували, використовуючи колонку NAP25 (Amersham Bioscience), відкалібровану буфером A і фракції кріоконсервували при -80°C.

Експериментальний Приклад 3

Клонування GSTP1 гена людини і одержання rGP1p експресійної плазмиди

50 Ген людини GSTP1 клонували за допомогою ПЛР, використовуючи підготовлену для ПЛР, універсальну бібліотеку кДНК людини (Clontech) як матрицю. Праймери, використовувані для ПЛР були

GSTP1UNHE:

5'-ATATGCTAGCACCATGCCGCCCTACACCGTG-3' (SEQ ID NO: 5)

та

55 GSTP1LHIN:

5'-TATAAAGCTTCTGTTTCCCGTTGCCATTGATG-3' (SEQ ID NO: 6)

Реакцію ПЛР проводили, використовуючи Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd). Одержаний ПЛР продукт піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1 %), ДНК фрагмент, збільшений з використанням ПЛР, виділяли з гелю і потім розщеплювали рестрикційними ферментами NheI і

HindIII. ДНК, оброблену рестрикційними ферментами піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1 %), і одержаний ДНК фрагмент виділяли.

ДНК фрагмент, що кодує сайт розпізнавання PreScission протеази, одержували анелюванням фрагментів синтетичної ДНК,

5 PPINSU:  
5'-AGCTTGGAGGTGGACTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCCTGG-3' (SEQ ID NO: 7)

та

PPINSL:  
5'-GATCCCAGGGGCCCTGGAACAGAACTTCCAGTCCACCTCCA-3' (SEQ ID NO: 8)

10 ДНК фрагменти, що кодують сайт розпізнавання для hGSTP1 і PreScission протеази, лігували до плазмиди pCDNA3.1 розщепленої рестрикційними ферментами NheI і BamHI, одержуючи експресійний вектор pGP1p.

Експериментальний Приклад 4

15 Клонування гена MEK1 (K96R) людини і одержання GSTP1-MEK1 (K96R) експресійної плазмиди

Ген людини MEK1 клонували за допомогою ПЛР, використовуючи бібліотеку κДНК легени людини (Clontech) як матрицю. Праймер, використовуваний для ПЛР одержували з інформаційної основної послідовності (Genbank Accession No.: NM\_002755) MEK1 гена. Основні послідовності праймеру показані нижче.

20 MEK1-U:  
5'-AAAAGTCGACATGCCCAAGAAGAAGCCGACGCCCATCC-3' (SEQ ID NO: 9)

та

MEK1-L:  
5'-TTTTGCGGCCGCAGGGGACTCGCTCTTTGTTGCTTCC-3' (SEQ ID NO: 10)

25 Реакцію ПЛР проводили, використовуючи Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd). Одержаний ПЛР продукт піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1 %), ДНК фрагмент, збільшений з використанням ПЛР, виділяли з гелю і потім розщеплювали рестрикційними ферментами Sall і NotI. ДНК, оброблену рестрикційними ферментами піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1 %), і одержаний ДНК фрагмент виділяли. Виділений ДНК фрагмент лігували до плазмиди pGEX6P-3 (GE healthcare), розщепленої рестрикційними ферментами Sall і NotI, одержуючи експресійну плазмиду pGEX6p-MEK1, і підтверджували основну послідовність вставленого фрагмента. Крім того, мутацію вводили у K96R, використовуючи набір Quick change Site Directed Mutagenesis (Stratagene), одержуючи експресійну плазмиду pGEX6P-MEK1 (K96R).

30 pGEX6P-MEK1 (K96R) розщеплювали рестрикційними ферментами BamHI і NotI. ДНК, оброблену рестрикційними ферментами піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1 %), і кодувальний ДНК фрагмент для MEK1 (K96R) виділяли. Виділений ДНК фрагмент лігували до плазмиди pGP1p, розщепленої рестрикційними ферментами BamHI і NotI, одержуючи експресійну плазмиду pGP1p-MEK1 (K96R).

Експериментальний Приклад 5

40 Одержання GSTP1-MEK1 (K96R)

Експресію GSTP1, міченої MEK1 (K96R), здійснювали за допомогою FreeStyle 293 Експресійної системи (Invitrogen). FreeStyle 293-F клітини засівали до 1140 мл FreeStyle 293 експресійного середовища в концентрації  $1,1 \times 10^6$  клітин/мл. 1730 мкл 293 фектину розбавляли 43 мл Opti-MEM I середовища, змішували з 1300 мкг експресійної плазмиди pGP1p-MEK1 (K96R) розведеної 43 мл Opti-MEM I середовища, залишали стояти 20 хвилин при кімнатній температурі і потім додавали до FreeStyle 293-F клітин. Після збовтування культури при 37°C, у атмосфері газоподібного 8 % CO<sub>2</sub> і при 125 об/хв протягом 3 днів, клітини видаляли і двічі руйнували в гомогенізаторі Політрон (Kinematica) при 20000 об/хв протягом 20 секунд після додавання до них 80 мл суспендувального буферу (50 ммоль/л HEPES (pH 8), 100 ммоль/л NaCl, 1 ммоль/л EDTA, 1 ммоль/л ортованадату натрію, 10 %(o/o) Глицерину, Повного інгібітору протеази (Complete Protease Inhibitor) (Roche)). Зруйнований розчин центрифугували при 500 г протягом 10 хвилин, супернатант потім центрифугували при 100000 г протягом 60 хвилин і супернатант завантажували до колонки Glutathione Sepharose 4B (GE Healthcare, 2 см×5 см, 15,7 мл). Колонку промивали 50 ммоль/л HEPES (pH 7,5), 0,1 моль/л NaCl, 1 ммоль/л DTT, 1 55 млМ EDTA, 10 % (o/o) Гліцерином і елюювали 0,1 моль/л Tris-HCl, 1 ммоль/л DTT, 10 % (o/o) Гліцерином, 10 ммоль/л глутатіону. Елюат концентрували до 5 мл, використовуючи Vivaspin 20-10K (GE Healthcare), і завантажували до колонки HiLoad 26/60 Superdex 200 pg (GE Healthcare), врівноваженої 50 ммоль/л HEPES (pH 7,5), 0,1 моль/л NaCl, 1 ммоль/л DTT, 10 %(o/o) Гліцерином. Фракції, що містять GSTP1-MEK1 (K96R) концентрували, використовуючи Vivaspin

20-10K. Концентрацію білка визначали, використовуючи набір для досліджень методом ВСА (Pierce).

#### Тестовий Приклад 1

Визначення активності інгібітора BRAF (V600E) кінази

Тестовану сполуку (2,5 мкл), розчинену в диметилсульфоксиді (ДМСО), додавали до 37,5 мкл реакційного розчину (25 млМ HEPES (pH 7,5), 10 млМ ацетату магнію, 1 млМ дитіотреїтолу), що містить 30 нг BRAF (V600E) фермента і 250 нг рекомбінантного білка GSTP1-MEK1 (K96R), одержаного з використанням FreeStyle 293 експресійної системи (Invitrogen), і суміш інкубували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До одержаної суміші додавали 10 мкл розчину АТФ (2,5 мкМ АТФ, 0,1 мкCi [ $\gamma$ - $^{32}$ P]АТФ) і суміш залишали взаємодіяти при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Реакцію зупиняли, додаванням до реакційного розчину 50 мкл охолодженої на льоду 20 % трихлороцтової кислоти (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Реакційний розчин залишали стояти при 4°C протягом 30 хвилин, і осаджену кислотою фракцію, використовуючи харвестер клітин (PerkinElmer), переносили до GF/C фільтрувального планшету (корпорації Millipore). Планшет сушили при 45°C протягом 60 хвилин і додавали 40 мкл MicroScinti 0 (PerkinElmer). Вимірювали радіоактивність, використовуючи TopCount (PerkinElmer). Розраховували швидкість інгібування (%) тестованої сполуки за наступною формулою:

Швидкість інгібування (%) =  $(1 - (\text{кількість тестованої сполуки} - \text{чистий}) / (\text{контроль} - \text{чистий})) \times 100$

Кількість розчину, що реагує без додавання сполуки, використовували як "контроль", і кількість розчину без сполуки і фермента використовували як "чистий".

Одержані результати наведені в Таблиці 1. Результати демонструють, що сполука представленого винаходу сильно інгібує активність BRAF (V600E) кінази.

Таблиця 1

Приклад №	Швидкість інгібування (%) при 1,0 мкМ
1	101
11	101
13	98
21	100
51	100
52	98

#### Тестовий Приклад 2

Інгібувальна активність внутрішньоклітинного фосфорилування MEK клітин колоректального раку HT-29 in vitro

500 мкл суспензії клітин HT-29 колоректального раку людини (придбаних у American Type Culture Collection (ATCC)) висівали до 48-лункового планшету (100000 клітин/лунка) і клітини культивували протягом ночі при 37°C у присутності 5 % CO<sub>2</sub>, обробляли тестованою сполукою (250 мкл/лунка), розводили при 3-кратному серійному розведенні і культивували протягом 2 годин. Через 2 години, культуральне середовище, що містить тестовану сполуку, видаляли і клітини піддавали лізису, використовуючи SDS буфер для зразків (100 мкл/лунка), і нагрівали при 95°C протягом 5 хвилин. Після цього, лізовані SDS буфером для зразків клітини, наносили на SDS-PAGE, і білок переносили до Sequi-Blot™ мембрани PVDF (Bio-Rad), використовуючи вестерн-блоттинг метод. Мембрану PDVF блокували Block-Ace розчином (Snow Brand Milk Products Co., Ltd), розчиняли у забуференому фосфатом фізіологічному розчині (MP Biochemicals) до 5 % M/O, і залишали взаємодіяти протягом ночі з використанням антитіл анти-фосфо-MEK1/2 (Ser217/221) (Cell signaling алкеніл#9121) при 1000-кратному розведенні забуференим фосфатом фізіологічним розчином, що містить 0,4 % Block-Ace. Мембрану промивали забуференим фосфатом фізіологічним розчином, що містить 0,1 % Tween 20 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), і залишали взаємодіяти при кімнатній температурі протягом 1 години з HRP, міченим кролячим поліклональним антитілом IgG (Cell signaling #7074), розведеним при 1000-кратному розведенні забуференим фосфатом фізіологічним розчином, що містить 0,4 % Block-Ace. Мембрани промивали тим самим способом, що наведений вище, сигнали хімічної люмінесценції фосфорильованого MEK1/2 білку, міченого антитілом, що викликалися використанням ECL-plus Detection Reagent (Amersham bioscience), реєстрували, використовуючи люмінесцентний аналізатор зображення LAS-1000 (корпорації FUJIFILM). Приймаючи люмінесценцію контрольної групи, без додавання тестованої сполуки, як 100 %,

розраховували концентрацію (значення  $IC_{50}$ ) сполуки, що є необхідною для інгібування залишкової люмінесценції до досягнення 50 % порівняно з контрольною групою. Результати наведені у Таблиці 2. Крім того, швидкість інгібування фосфорилювання MEK1/2 білка (%) тестованою сполукою, при концентрації сполуки 0,5 мкМ розраховували за наступною формулою. Результати наведені у Таблиці 2-В.

Швидкість Інгібування (%) =  $(1 - (\text{люмінесценція тестованої сполуки} - \text{чистий}) / (\text{люмінесценція контрольної групи} - \text{чистий})) \times 100$

З цих результатів, було виявлено, що сполука представленого винаходу сильно інгібує фосфорилювання MEK.

Таблиця 2

Приклад №	$IC_{50}$ (нМ)
3	<300
22	<300
32	<300
49	<300
53	<300
54	<300

[Таблиця 2-В]

Приклад № швидкість інгібування (%) при 0,5 мкМ

3 86

22 83

32 83

49 63

53 79

54 100

Тестовий Приклад 3

Пригнічувальна активність відносно росту клітин колоректального раку HT-29 in vitro

100 мкл суспензії клітин (3000 клітин/лунка) колоректального раку людини HT-29 (придбаних у ATCC) засівали до 96-лункового планшету і клітини культивували при 37°C у присутності 5 %  $CO_2$ . Наступного дня, додавали 100 мкл культурального середовища, що містить кожену тестовану сполуку, розведену при 2-кратному розведенні, і клітини культивували протягом 3 днів. Культуральне середовище, що містить тестовану сполуку, виділяли і клітини промивали забуференим фосфатом фізіологічним розчином (MP Biochemicals). До кінцевої концентрації 10 % (о/о) додавали 50 % розчин трихлороцтової кислоти і суміш залишали стояти протягом ночі при 4°C, в результаті чого, клітини фіксували на планшеті. Потім, додавали розчин барвника SRB 0,4 % (мас/о) (розчинений у 1 % оцтовій кислоті) по 50 мкл/лунка, в результаті чого, клітини білка фіксували і забарвлювали (Skehan та інші, Journal Of National Cancer Institute, vol. 82, pp. 1107-1112, 1990). Клітини промивали 3 рази 1 % розчином оцтової кислоти (200 мкл/лунка) і додавали 100 мкл екстракту (10 млМ Tris буфер), екстрагуючи барвник. Вимірювали абсорбцію при довжині хвилі абсорбції 550 нм і вимірювали кількість клітин як кількість білку. Приймаючи кількість білка контрольної групи без додавання розчину сполуки як 100 %, визначали співвідношення кількості залишившогося білка кожної обробленої групи і розраховували концентрацію сполуки, необхідної для пригнічення кількості залишившихся клітин до досягнення 50 %, порівняно з контрольною групою (значення  $IC_{50}$ ). Результати наведені у Таблиці 3. Крім того, швидкість інгібування проліферації клітин (%) тестованою сполукою при концентрації сполуки 10 мкМ розраховували за наступною формулою. Результати наведені у Таблиці 3-В.

Швидкість інгібування (%) =  $(1 - (\text{абсорбція тестованої сполуки} - \text{чистий}) / (\text{абсорбція контрольної групи} - \text{чистий})) \times 100$

З цих результатів, було виявлено, що сполука представленого винаходу сильно пригнічує проліферацію клітин колоректального раку.

[Таблиця 3]

Приклад №  $IC_{50}$  (нМ)

37 <500

43 <500

44 <500

50 <500

[Таблиця 3-В]

Приклад № швидкість інгібування (%) при 10 мкМ

37 93

43 100

44 93

5 50 91

Експериментальний Приклад 4

Інгібувальна активність внутрішньопухлинного фосфорильованого ERK у клітинах злоякісної меланоми А-375 щурів з раком.

Клітини злоякісної меланоми людини А-375 (придбані у ATCC) трансплантували "голим" щурам 5-тижневого віку (F344/N Jcl-rnu/rnu особи жіночої статі (CLEA Japan, Inc.)) при  $1,0 \times 10^7$  клітин шляхом підшкірної ін'єкції. Через 2 – 5 тижні після трансплантації, тестовану сполуку, розчинену у 5 % ДМСО, 10 % Кремофори, 20 % PEG-400 і 65 % дистильованій воді перорально вводили щурам, що мають пересажену пухлину з розміром пухлини 200 – 800 мм<sup>3</sup>, при дозі 25 мг/кг маси тіла. Через 4 години після введення тестованої сполуки, пухлину виділяли при анестезії ефіром і пухлину гомогенізували у RIPA буфері (1 % NP-40, 0,5 % деоксихолат натрію, 1 % SDS, 97,5 % DPBS (GIBCO) з Коктейлем Інгібіторів Протеаз Set 3 (calbiochem) і Коктейлем Інгібіторів Фосфотаз 2 (Sigma)). Визначали кількість білка у лізаті пухлинної тканини, використовуючи набір для аналізу білка BCA (Thermo), і кількість білка у пухлинному лізаті доводили до 1,25 мкг/мкл. До зазначеного вище розчину білка додавали 2×SDS буфер для зразків і суміш обробляли при 95°C протягом 5 хвилин.

Після цього, здійснювали SDS-PAGE і білок переносили до Sequi-Blot™ PVDF мембрани (Bio-Rad) за методом вестерн-блоттінг. Мембрану блокували 5 % (мас/о) Block-Ace розчином, розчиняли у забуференому фосфатом фізіологічному розчині і залишали взаємодіяти протягом ночі з антитілом анти-фосфо ERK1/2 (Thr202/Tyr204) (Cell Signaling #9101), 1000-кратно розведеним забуференим фосфатом фізіологічним розчином, що містить 0,4 % (мас/о) Block-Ace. Мембрану промивали забуференим фосфатом фізіологічним розчином, що містить 0,1 % Tween20 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), і піддавали взаємодії з HRP-міченим кролячим поліклональним антитілом IgG (Cell Signaling #7074), 1000-кратно розведеним забуференим фосфатом фізіологічним розчином, що містить 0,4 % Block-Ace, і залишали взаємодіяти протягом 1 години при кімнатній температурі. Мембрану промивали тим самим способом, що наведений вище, і фосфорильований ERK1/2 білок, мічений антитілом перетворювали на хімічно люмінесцентний, використовуючи ECL-plus Detection Reagent (Amersham Biosciences), і реєстрували, використовуючи люмінесцентний аналізатор зображення LAS-1000 (Fuji Film). Швидкість інгібування фосфорильованого ERK1/2 білка (%) тестованою сполукою обчислювали за наступною формулою. Результати наведені у Таблиці 4.

Швидкість інгібування (%) =  $(1 - (\text{люмінесценція тестової сполуки} - \text{чистий}) / (\text{люмінесценція контрольної групи} - \text{чистий})) \times 100$

З цих результатів, було виявлено, що сполука представленого винаходу сильно інгібує фосфорилування ERK in vivo.

40 [Таблиця 4]

Приклад № швидкість інгібування (%)

3 71

50 76

53 88

45 Промислова придатність

Сполука представленого винаходу демонструє надзвичайну інгібувальну активність відносно Raf. Таким чином, може бути забезпечений придатний для клінічного використання агент для профілактики або лікування захворювань, пов'язаних з Raf (наприклад, раку, тощо). Крім того, оскільки сполуки представленого винаходу проявляє також надзвичайну ефективність в експресії, фармакокінетиці, розчинності, взаємодії з іншими фармацевтичними продуктами, безпечності і стійкості, вони є придатними для використання як медикаменти.

50 Ця заявка ґрунтується на патентних заявках №№ 2008-307581 і 2009-125256, поданих в Японії, вміст яких у повному об'ємі включений в цей документ як посилання.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД

<120> ПОХІДНІ БЕНЗОТІАЗОЛУ ЯК АГЕНТИ ПРОТИ РАКУ

<130> 091469

<150> JP 2008-307581

<151> 2008-12-02

<150> JP 2009-125256

<151> 2009-05-25

<160> 10

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 64

<212> днк

<213> Штучна

<220>

<223> праймер для клонування BRAF гена людини

<400> 1

aaagaattca ccattggacta caaggacgac gatgacaaga cccccctgc ctcattacct 60

ggct 64

<210> 2

<211> 35

<212> днк

<213> Штучна

<220>

<223> праймер для клонування BRAF гена людини

<400> 2

aaaagtcgac tcagtggaca ggaacgcac catat 35

<210> 3

<211> 29

<212> днк

<213> Штучна

<220>

<223> праймер для клонування BRAF гена людини

<400> 3

ggtctagcta cagagaaatc tcgatggag 29

<210> 4

<211> 29  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
  
 <220>  
 <223> праймер для клонування BRAF гена людини  
  
 <400> 4  
 ctccatcgag atttctctgt agctagacc 29  
  
 <210> 5  
 <211> 31  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
  
 <220>  
 <223> праймер для клонування GSTP1 гена людини  
  
 <400> 5  
 atatgctagc accatgccgc cctacaccgt g 31  
  
 <210> 6  
 <211> 32  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
  
 <220>  
 <223> праймер для клонування GSTP1 гена людини  
  
 <400> 6  
 tataaagctt ctgtttcccg ttgccattga tg 32  
  
 <210> 7  
 <211> 42  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
  
 <220>  
 <223> синтетична ДНК для сайта розпізнавання PreScission протеази  
  
 <400> 7  
 agcttgaggg tggactggaa gttctgttcc agggggccct gg 42  
  
 <210> 8  
 <211> 42  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна  
  
 <220>  
 <223> синтетична ДНК для сайта розпізнавання PreScission протеази  
  
 <400> 8  
 gatcccaggg gccctggaa cagaacttcc agtccacctc ca 42

<210> 9  
 <211> 38  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна

<220>  
 <223> праймер для клонування MEK1 (K96R) гена людини

<400> 9  
 aaaagtcgac atgsscaaga agaagccgac gcccatcc 38

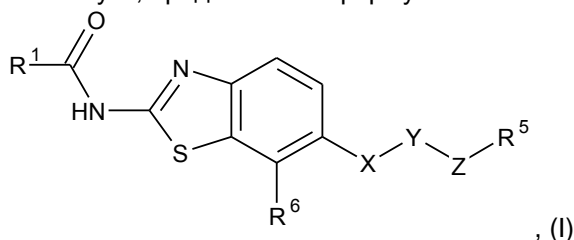
<210> 10  
 <211> 37  
 <212> ДНК  
 <213> Штучна

<220>  
 <223> праймер для клонування MEK1 (K96R) гена людини

<400> 10  
 ttttgccggcc gcaggggact cgctctttgt tgcttcc 37

# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука, представлена формулою



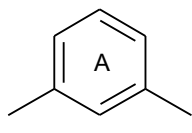
в якій

(1) R<sup>1</sup> є C<sub>1-6</sub>алкільною групою, що необов'язково має одну 3-8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, що необов'язково має 1-3 C<sub>1-6</sub>алкільні групи, де 3-8-членна моноциклічна неароматична гетероциклічна група містить як кільцеутворюючий атом, крім атома вуглецю, 1-4 гетероатоми, вибрані з атома кисню, атома сірки (необов'язково окисованого) та атома азоту, або

(2) C<sub>3-8</sub>циклоалкільною групою,

X означає -O-;

15 Y означає



де кільце A є бензольним кільцем, що необов'язково має 1-3 замісники, що вибирають з

(1) C<sub>1-6</sub>алкілу, і

(2) атома галогену;

20 Z означає групу, представлену

(1) -NHCO-,

(2) -NHCO-W<sup>1b</sup>-, де W<sup>1b</sup> означає C<sub>1-6</sub>алкіленову групу,

(3) -NHCONH-, або

(4) -CONH-;

25 R<sup>5</sup> означає

- (1) феніл, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з  
 (a) атома галогену,  
 (b) C<sub>1-6</sub>алкілу, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з  
 (i) атома галогену та  
 5 (ii) ціано,  
 (c) C<sub>1-6</sub>алкокси, що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з  
 (i) атома галогену та  
 (ii) ціано,  
 (d) C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, що необов'язково має 1-3 ціано, та  
 10 (e) C<sub>2-6</sub>алкінілу, або  
 (2) 5- або 6-членну моноциклічну ароматичну гетероциклічну групу, що містить як кільцеутворюючий атом, крім атома вуглецю, 1-4 гетероатоми, вибрані з атома кисню, атома сірки (необов'язково оксидованого) та атома азоту (необов'язково оксидованого), що необов'язково має 1-3 замісники, вибрані з  
 15 (a) атома галогену,  
 (b) C<sub>1-6</sub>алкілу, що необов'язково має 1-3 атоми галогену,  
 (c) C<sub>3-8</sub>циклоалкілу, та  
 (d) фенілу, та  
 R<sup>6</sup> означає  
 20 (1) атом галогену,  
 (2) ціаногрупу,  
 (3) нітрогрупу,  
 (4) карбоксигрупу,  
 (5) C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонільну групу,  
 25 (6) аміногрупу,  
 (7) діC<sub>1-6</sub>алкіламіногрупу або  
 (8) C<sub>1-6</sub>алкілну групу, що необов'язково має 1-3 гідроксигрупи, або її сіль.  
 2. Сполука за п. 1, де  
 30 Z означає  
 (1) -NHCO-,  
 (2) -NHCO-CH<sub>2</sub>-,  
 (3) -NHCONH- або  
 (4) -CONH-.  
 3. Сполука за п. 1, де  
 R<sup>6</sup> означає ціаногрупу.  
 4. 2-Хлор-N-[3-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)-феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензамід або його сіль.  
 5. 2-Хлор-N-[3-({7-ціано-2-[(циклопропілкарбоніл)аміно]-1,3-бензотіазол-6-іл}окси)-феніл]-3-(1-ціано-1-метилетил)бензамід.  
 40 6. N-{7-ціано-6-[4-фтор-3-({4-(трифторметил)феніл}карбамоїл)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід або його сіль.  
 7. N-{7-ціано-6-[4-фтор-3-({4-(трифторметил)феніл}карбамоїл)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід.  
 45 8. N-{7-ціано-6-[3-({3-(трифторметил)феніл}ацетил)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід або його сіль.  
 9. N-{7-ціано-6-[3-({3-(трифторметил)феніл}ацетил)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід.  
 10. N-{7-ціано-6-[3-({6-(трифторметил)піридин-3-іл}карбамоїл)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід або його сіль.  
 50 11. N-{7-ціано-6-[3-({6-(трифторметил)піридин-3-іл}карбамоїл)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід.  
 12. N-{7-ціано-6-[4-фтор-3-({3-(трифторметил)феніл}ацетил)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід або його сіль.  
 55 13. N-{7-ціано-6-[4-фтор-3-({3-(трифторметил)феніл}ацетил)аміно)фенокси]-1,3-бензотіазол-2-іл}циклопропанкарбоксамід.  
 14. Медикамент, що містить сполуку за пунктом 1.  
 15. Медикамент за п. 14, який є інгібітором Raf.  
 16. Медикамент за п. 14, який є профілактичним або терапевтичним лікарським засобом проти  
 60 раку.

17. Спосіб інгібування Raf, в якому здійснюють призначення ссавцю ефективної кількості сполуки за пунктом 1.
18. Спосіб профілактики або лікування раку, в якому здійснюють призначення ссавцю ефективної кількості сполуки за пунктом 1.
- 5 19. Застосування сполуки за пунктом 1 для одержання інгібітора Raf.
20. Застосування сполуки за пунктом 1 для одержання профілактичного або терапевтичного лікарського засобу проти раку.

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

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

---

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