(19) UA (11) 76 837 (13) C2

(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040907721, 13.03.2003

(24) Дата начала действия патента: 15.09.2006

(30) Приоритет: 13.03.2002 US 60/364,164

(46) Дата публикации: 15.09.2006C07D 235/08 20060101AFI20051220RMUA A61K 31/4184 20060101ALI20051220RMUA A61K 31/4439 20060101ALI20051220RMUA A61K 31/5377 20060101ALI20051220RMUA A61P 35/00 20060101ALI20051220RMUA C07D 235/06 20060101ALI20051008RMUA C07D 401/04 20060101ALI20051220RMUA C07D 401/06 20060101ALI20051008RMUA C07D 403/06 20060101ALI20051008RMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US2003/007565, 20030313

(72) Изобретатель:
Воллас Эли М., US,
Лиссикатос Джозеф П., US,
Герли Брайан, US,
Марлоу Эллисон Л., US

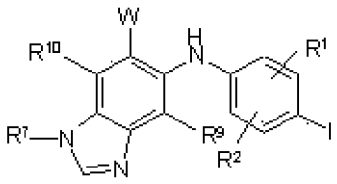
(73) Патентовладелец:
ЭРРЕЙ БАЙОФАРМА ИНК., US

UA 76837 C2

(54) N3 АЛКИЛИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ МЕК

(57) Реферат:

Предложены соединения формулы I



I

и их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства, где W, R^1, R^2, R^7, R^9, R^{10} определены в описании. Такие соединения являются ингибиторами МЕК и могут быть использованы в лечении таких гиперпролиферативных болезней, как рак и воспаление у млекопитающих. Также предложен способ применения таких соединений в лечении гиперпролиферативных болезней у млекопитающих и фармацевтические композиции, которые содержат такие соединения.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 9, 15.09.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 76837 C2

(19) **UA** (11) **76 837** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 20040907721, 13.03.2003

(24) Effective date for property rights: 15.09.2006

(30) Priority: 13.03.2002 US 60/364,164

(46) Publication date: 15.09.2006C07D 235/08 20060101AFI20051220RMUA A61K 31/4184 20060101ALI20051220RMUA A61K 31/4439 20060101ALI20051220RMUA A61K 31/5377 20060101ALI20051220RMUA A61P 35/00 20060101ALI20051220RMUA C07D 235/06 20060101ALI20051008RMUA C07D 401/04 20060101ALI20051220RMUA C07D 401/06 20060101ALI20051008RMUA C07D 403/06 20060101ALI20051008RMUA

(86) PCT application:
PCT/US2003/007565, 20030313

(72) Inventor:
WALLACE ELI M, US,
LYSSIKATOS JOSEPH P, US,
HURLEY BRIAN, US,
MARLOW ALLISON L, US

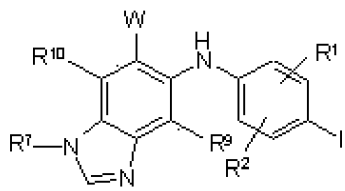
(73) Proprietor:
ARRAY BIOPHARMA, INC., US

UA 76837 C2

(54) N3 alkylated derivatives of benzimidazole as MEK inhibitors

(57) Abstract:

Disclosed are compounds of the formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof, wherein W, t, R^1, R^2, R^7, R^9, R^{10}, R^{11} and R^{12} are as defined in the specification. Such compounds are MEK inhibitors and useful in the treatment of hyperproliferative diseases, such as cancer and inflammation, in mammals. Also disclosed is a method of using such compounds in the treatment of hyperproliferative diseases in mammals, and pharmaceutical compositions containing such compounds.



(I)

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 9, 15.09.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 76837 C2

(19) UA (11) 76 837 (13) C2

(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040907721, 13.03.2003

(24) Дата набуття чинності: 15.09.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 13.03.2002 US 60/364,164

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.09.2006C07D 235/08 20060101AFI20051220RMUA A61K 31/4184 20060101ALI20051220RMUA A61K 31/4439 20060101ALI20051220RMUA A61K 31/5377 20060101ALI20051220RMUA A61P 35/00 20060101ALI20051220RMUA C07D 235/06 20060101ALI20051008RMUA C07D 401/04 20060101ALI20051220RMUA C07D 401/06 20060101ALI20051008RMUA C07D 403/06 20060101ALI20051008RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/US2003/007565, 20030313

(72) Винахідник(и):
Воллас Елі М., US,
Ліссікатос Джозеф П., US,
Герлі Брайан Т., US,
Марлоу Еллісон Л., US

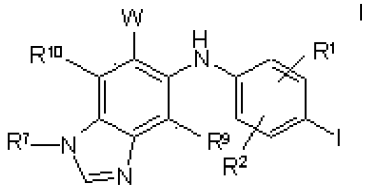
(73) Власник(и):
ЕРРЕЙ БАЙОФАРМА ІНК., US

UA 76837 C2

(54) N3 АЛКІЛОВАНІ ПОХІДНІ БЕНЗІМІДАЗОЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ МЕК

(57) Реферат:

Запропоновано сполуки формули I



I

та їх фармацевтично прийнятні солі і проліки, де W, R^1, R^2, R^7, R^9, R^{10} визначено в описі. Такі сполуки є інгібіторами МЕК і можуть бути використані у лікуванні таких гіперпроліферативних хвороб, як рак і запалення у ссавців. Також запропоновано спосіб застосування таких сполук у лікуванні гіперпроліферативних хвороб у ссавців і фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки.

UA 76837 C2

Опис винаходу

Винахід стосується ряду алкілованих похідних (1Н-бензоімідозол-5-іл)-(4-заміщений-феніл)-аміну, які можуть бути використані у лікуванні таких гіперпроліферативних хвороб, як рак і запалення, у ссавців. Винахід стосується також способу використання таких сполук у лікуванні гіперпроліферативних хвороб у ссавців, зокрема у людини, і фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки.

Клітинна сигналізація через рецептори фактора росту і кінази протеїну є важливим регулятором росту клітин, їх проліферації і диференціації. При нормальному рості клітин фактори росту через активування рецептора (тобто PDGF або EGF та ін.) активують шляхи кінази MAP. Одним з найважливіших і найкраще зрозумілих шляхів кінази MAP, які беруть участь у нормальному і неконтрольованому рості клітин, є шлях кінази Ras/Raf. Активна з'єднана GTP Ras призводить до активування і непрямого фосфорилування кінази Raf. Тоді Raf фосфори-лує MEK1 і 2 на двох серинових залишках (S218 і S222 для MEK1 і S222 і S226 для MEK2) (Ahn et al, Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431). Активована MEK фосфорилує її єдині відомі субстрати, кінази MAP, ERK1 і 2. Фосфорилування ERK через MEK відбувається на Y204 і T202 для ERK1 і Y185 і T183 для ERK2 (Ahn et al, Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431). Фосфорилована ERK димеризує і здійснює транслокацію до ядра, де вона накопичується (Khokhlatchev et al, Cell 1998, 93, 605-615). У ядрі ERK бере участь у декількох важливих функціях клітини, включаючи (але без обмеження) ядерне транспортування, трансдукцію сигналів, відновлення ДНК, складання і транслокацію нуклеосоми і обробку і трансляцію mRNA (Ahn et al, Molecular Cell 2000, 6, 1343-1354). Взагалі обробка клітини факторами росту призводить до активування ERK1 і 2, що викликає проліферацію і, у деяких випадках, диференціацію (Lewis et al, Adv. Cancer Res. 1998, 74, 49-139).

При проліферативних хворобах генетичні мутації і/або надекспресія рецепторів фактора росту, протеїнів сигналізації униз або кінази протеїну, які беруть участь у створенні шляху кінази ERK, призводить до неконтрольованої проліферації клітин і, як результат, до утворення пухлини. Наприклад, деякі раки містять мутації, результатом яких є безперервне активування цього шляху, зумовлене безперервним продукуванням факторів росту. Інші мутації можуть викликати дефективне деактивування активованого комплексу з'єднаного GTP Ras, що знову викликає активування шляху кінази MAP. Онкогенні форми Ras, що зазнали мутації, знаходять у 50% випадків раку ободової кишки і більш, як у 90% випадків раку підшлункової залози, а також у багатьох інших типах раку (Kohl et al., Science 1993, 260, 1834-1837). Нещодавно мутації bRaf були ідентифіковані у більш, як 60% випадків злоякісної меланоми (Davies, H. et al., Nature 2002, 417, 949-954). Ці мутації bRaf призводять до нерегульованого активного каскаду кінази MAP. Вивчення зразків первинних пухлин і ліній клітин також показало нерегульоване або надмірне активування шляху кінази MAP у випадках раків підшлункової залози, ободової кишки, легенів, яєчника і нирок (Hoshino, R et al., Oncogene 1999 18, 813-822) Тому існує сильна кореляція між раками і надактивним шляхом кінази MAP, як результатом генетичних мутацій.

Оскільки неконтрольоване або надмірне активування каскаду кінази MAP грає вирішальну роль у проліферації і диференціації клітин, вважають, що інгібування цього шляху може бути корисним у випадках гіперпроліферативних хвороб MEK є ключовим фактором у цьому шляху, оскільки він є нижчим за Ras і Raf Крім того, вона є привабливим об'єктом терапії, оскільки єдиними відомими субстрати для фосфорилування MEK є кінази MAP, ERK1 і 2 Було показано декількома дослідженнями, що інгібування MEK є потенційно терапевтично цінним Наприклад, було показано, що інгібітори малих молекул MEK інгібують розвиток пухлини у людини на ксеротрансплантатах у голих мишей [Sebolt-Leopold et al, Nature-Medicine 1999, 5 (7), 810-816, Trachet et al, AACR April 6-10, 2002, Poster #5426, Tecle, H. IBC 2nd International Conference of Protein Kmases, September 9-10, 2002], блокують статичну алодинію у тварин [WO 01/05390, 25/01/2001] і інгібують ріст клітин гострої мієлоїдної лейкемії [Milella etal, JClin Invest 2001,708(6), 851-859]

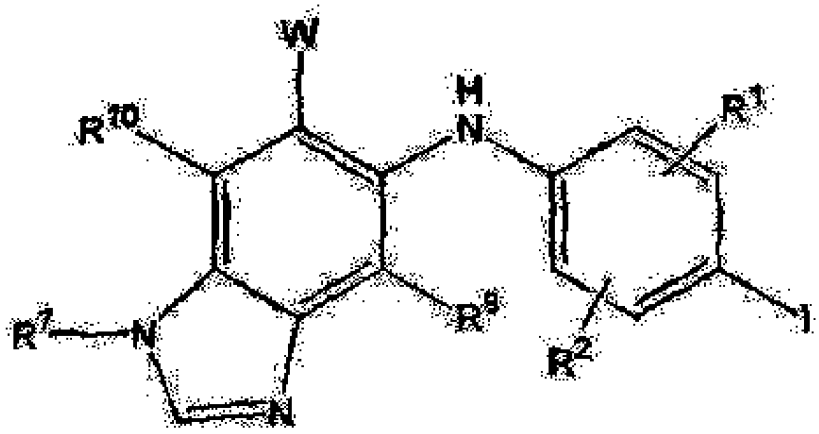
Інгібітори малих молекул MEK були описані Принаймні 13 заявок на патенти були подані протягом останніх років [US 5 525 625 від 24/01/1995, WO 98/43960 від 8/10/1998, WO 99/01421 від 14/01/1999, WO 99/01426 від 14/01/1999, WO 00/41505 від 20/07/2000, WO 00/42002 від 20/07/2000, WO 00/42003 від 20/07/2000, WO 00/41994 від 20/07/2000, WO 00/42022 від 20/07/2000, WO 00/42029 від 20/07/2000, WO 00/68201 від 16/11/2000, WO 01/68619 від 20/09/2001, і WO 02/06213 від 24/01/2002].

Винахід стосується алкілованих (1Н-бензоімідазол-5-іл)-(4-заміщений феніл)-амінових сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних солей і проліків, які є корисними при лікуванні гіперпроліферативних хвороб Зокрема, винахід стосується сполук формули I, які діють як інгібітори MEK Винахід включає також рецептури, які містять сполуки формули I і способи застосування цих сполук для лікування пацієнтів, що потребують такого лікування Крім того, описано способи отримання інгібіторних сполук формули I.

Відповідно, винахід стосується сполук формули I

UA 76837 C2

UA 76837 C2



і їх фармацевтично прийнятних солей, проліків і сольватів, де

R^1, R^2, R^9 і R^{10} незалежно вибрані серед гідрогену, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$ і C_1-C_{10}алкілу, C_2-C_{10}алкенілу, C_2-C_{10}алкінілу, C_3-C_{10}циклоалкілу, C_3-C_{10}циклоалкілалкілу, $-S(O)_j(C_1$-C_6алкіл), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$-арилу, арилу, арила-лкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу, гетероциклілалкілу, $-O(CR^4R^5)_m$-арилу, $-NR^4(CR^4R^5)_m$-арилу, $-O(CR^4R^5)_m$-гетероарилу, $-NR^4(CR^4R^5)_m$-гетероарилу, $-O(CR^4R^5)_m$-гетероциклілу і $-NR^4(CR^4R^5)_m$-гетероциклілу, де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, геторoарильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними серед оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу,

R^3 вибрана серед гідрогену, трифлуорметилу і C_1-C_{10}алкілу, C_2-C_{10}алкенілу, C_1-C_{10}алкінілу, C_3-C_{10}циклоалкілу, C_3-C_{10}циклоалкілалкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу, де кожна алкільна, алкенільна, алюнільна, циклоалкільна, арильна, геторoарильна і гетероциклільна частина, як варіант заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними серед оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO_2R"", -SO^NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SR"", -S(O)R"", -SO_2R', -NR'R", -NR'C(O)NR"R'", -NR'C(NCN)NR"R'", -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу,

R', R" і R'" незалежно вибрані серед гідрогену, нижчого алкілу, нижчого алкенілу арилу і арилалкілу,

R"" вибрана серед нижчого алкілу, нижчого алкенілу, арилу і арилалкілу, або

будь-які дві з R', R", R'" або R"" можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членне карбоциклічне, гетероарильне або геторociклічне кільце, кожне з яких, як варіант, заміщене 1-3 групами, незалежно вибраними серед галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу, або

$R^3$1 R^4 можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членне карбоциклічне, гетероарильне або геторociклічне кільце, кожне з яких, як варіант, заміщене 1-3 групами, незалежно вибраними серед галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи -NR'SO_2R"", -SO_2NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NRC(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SO_2R"" -NR'R" -NR'C(O)NR"R'", -NR'C(NCN)NR"R'", -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу, і гетероциклілалкіл, або

$R^4$1 R^5 незалежно є гідрогеном або CrC_6 алкілом, або

$R^4$1 R^5 можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членне карбоциклічне, гетероарильне або гетероциклічне кільце, кожне з яких, як варіант, заміщене 1-3 групами, незалежно вибраними серед галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO_2R"", -SO_2NR'R", -C(O)R"", -C(O)OR, -OC(O)R', -NR'C(O)OR", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SO_2R"", -NR'R", -NR'C(O)NR"R'", -NR'C(NCN)NR"R'", -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу,

R^6 вибрана серед трифлуорметилу і C_1-C_{10}алкілу, C_3-C_{10}циклоалкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу, де кожна алюльна циклоалкільна, арильна, гетероалильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними серед оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO_2R"", -SO_2NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SO_7R"", -NR'R', -NR'C(O)NR"R'", -NR'C(NCN)NR"R'", -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і

UA 76837 C2

UA 76837 C2

гетероциклілалкілу,

R^7 вибрана серед гідрогену і C_1-C_{10}алкілу, C_2-C_{10}алкенілу, C_2-C_{10}алкінілу, C_3-C_{10}циклоалкілу, C_3-C_{10}циклоалкілалкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу гетероциклілу і гетероциклілалкілу, де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, геторoарильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами незалежно вибраними серед оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SO_2R^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу,

W вибрана серед гетероарилу, гетероциклілу, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(C_3$-C_{10}циклоалкіл), $-C(O)(C_1$-C_{10}алкіл), -C(O)(арил), -C(O)(гетероарил) і -C(O)(гетероцикліл), кожне з яких, як варіант, заміщене 1-5 групами, незалежно вибраними серед

$-NR^3R^4$, $-OR^3$, $-R^2$ і

C_1-C_{10}алкілу, C_2-C_{10}алкенілу і C_2-C_{10}алкінілу, кожне з яких, як варіант, заміщене однією або двома групами, незалежно вибраними серед $-NR^3R^4$ і $-OR^3$,

m дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5, і

j дорівнює 1 або 2

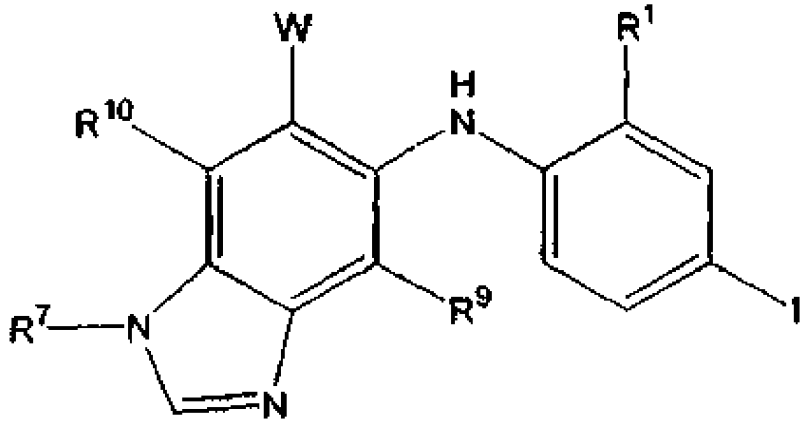
Новими сполуками, що входять в об'єм винаходу, є ті, що описуються загальною формулою I, наведеною вище, і їх фармацевтично прийнятні солі і проліки.

Винахід також включає сполуки формули I, де R^7 є C_1-C_{10}алкілом, C_3-C_7циклоалкілом або C_3-C_7циклоалкілалкілом, кожний з яких може бути, як варіант, заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними серед оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлу-орметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-SO_2R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^bC(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероцикліл алкілу.

Винахід також включає сполуки формули I, де R^9 є гідрогеном або галогеном, і R^{10} є гідрогеном.

Винахід включає також сполуки формули I, де W є $-C(O)OR^3$ або $-C(O)NR^4OR^3$.

Винахід стосується також сполук формули II:



II

де W, R^1, R^7, R^9 і R^{10} є такими, що були визначені вище для формули I.

Винахід також включає сполуки формули II, в яких R^7 є C_1-C_{10}алкілом, C_3-C_7циклоалкілом або C_3-C_7циклоалкілалкілом, кожний з яких може бути, як варіант, заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними серед оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-SO_2R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу.

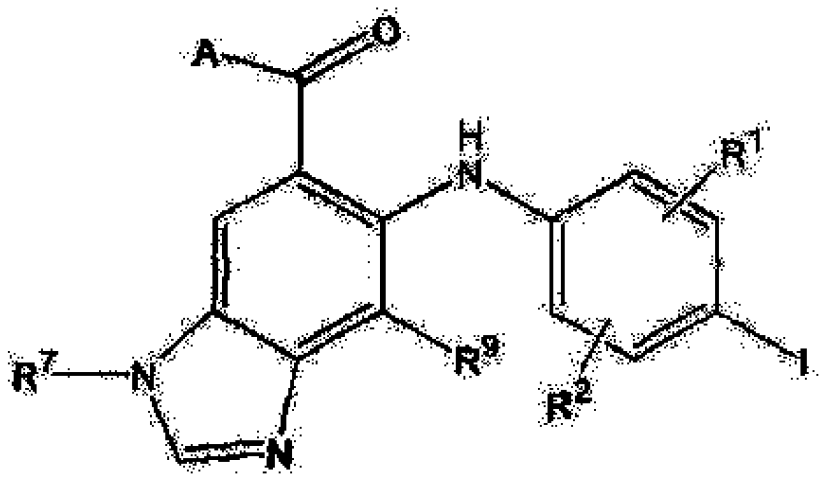
Винахід також включає сполуки формули II, де R^9 є гідрогеном або галогеном, і R^{10} є гідрогеном.

Винахід також включає сполуки формули II, де W є $-C(O)OR^3$ або-$C(O)NR^4OR^3$.

Винахід також включає сполуки формули III:

UA 76837 C2

UA 76837 C2



III

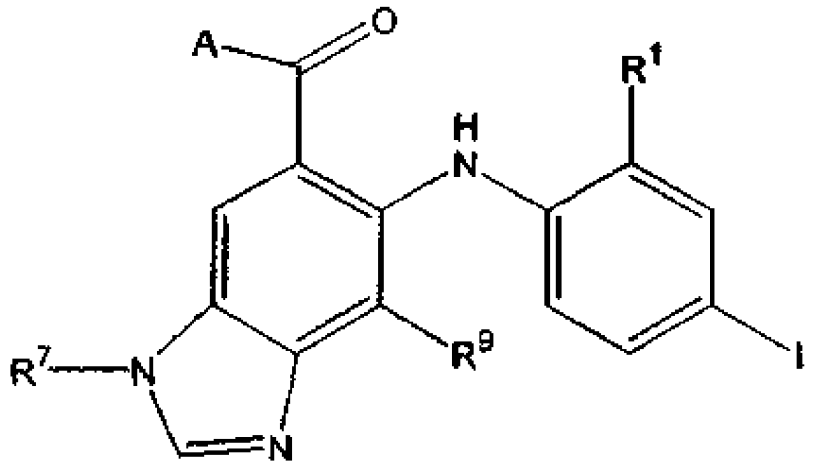
де R^1, R^2, R^7 і R^9 є такими, що визначені вище для формули I, і A є $-OR^3$ або $-NR^4C(O)R^3$, де R^3 і R^4 є такими, що визначені вище для формули I.

Винахід також включає сполуки формули III, в яких R є C_1-C_{10}алкілом, C_3-C_7циклоалкілом або C_3-C_7циклоалкілалкілом, кожний з яких може бути, як варіант, заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними серед оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-SO_2R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу.

Винахід також включає сполуки формули III, де R^9 є гідрогеном або галогеном.

Винахід також включає сполуки формули III, де R^3 є гідрогеном або нижчим алкілом, коли A є $-OR^3$; і R^4 є гідрогеном, коли A є $-NR^4C(O)R^3$.

Винахід також включає сполуки формули IIIa:



IIIa

де R^1, R^2, R^7 і R^9 є такими, що визначені вище для формули I, і A є $-OR^3$ або $-NR^4C(O)R^3$, де R^3 і R^4 є такими, що визначені вище для формули I.

Винахід також включає сполуки формули IIIa, в яких R^7 є C_1-C_{10}алкілом, C_3-C_7циклоалкілом або C_3-C_7циклоалкілалкілом, кожний з яких може бути, як варіант, заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними серед оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-SO_2R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу.

Винахід також включає сполуки формули IIIa, де R^9 є гідроген або галогеном.

Винахід також включає сполуки формули IIIa, де R^3 є гідрогеном або нижчим алкілом, коли A є $-OR^3$, і R^4 є гідрогеном, коли A є $-NR^4C(O)R^3$.

Якщо не визначено інакше, у цьому описі використано такі терміни.

Терміни "C_1-C_{10}алкіл", "алкіл" і "нижчий алкіл" визначають лінійні або розгалужені ланцюгові алкільні групи з 1-10 атомами карбону, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, ізопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил, 3-метилпентил, гептил, октил тощо. Бажаним алкільним радикалом є C_1-C_6алкіл зокрема C_1-C_3алкіл.

UA 76837 C2

UA 76837 C2

Терміни "C_1-C_{10}алкеніл", "нижчий алкеніл" і "алкеніл" визначають лінійні або розгалужені гідрокарбонові радикали з 2-10 атомами карбону і принаймні одним подвійним зв'язком і включають, наприклад, етеніл, пропеніл, 1-бут-3-еніл, 1-пент-3-еніл, 1-гекс-5-еніл тощо. Бажаним є нижчий алкеніл з 3-5 атомами карбону.

Терміни "C_2-C_{10}алкініл", "нижчий алкініл" і "алкініл" визначають лінійні або розгалужені гідрокарбонові радикали з 2-10 атомами карбону і принаймні одним потрійним зв'язком і включають етиніл, пропініл, бутиніл, пентин-2-іл тощо. Бажаним є алкініл з 3-5 атомами карбону.

Термін "галоген" означає флуор, бром, хлор і йод.

Термін "арил" визначає ароматичну карбоциклічну групу з одним кільцем (наприклад феніл), декількома кільцями (наприклад, біфеніл), або декількома конденсованими кільцями в яких принаймні одне є ароматичним, (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, нафтил) як варіант, моно-, ди, або тризаміщеним, наприклад, галогеном, нижчим алкілом, нижчим алкоксилом, трифлуорметилом, арилом, гетероарилом і гідроксилом.

Термін "гетероарил" означає системи одного або більше ароматичних кілець, тобто 5-, 6-, або 7-членних таких кілець, включаючи системи злитих кілець (принаймні одне з яких є ароматичним) з 5-10 атомами, які містять принаймні 1-4 гетероатоми, вибрані серед нітрогену, оксигену або сульфуру. Прикладами гетероарильних груп є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензоімідазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, пірадазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, піридиніл пуриніл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, фуразиніл, бензофуразиніл, бензотюфеніл бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл і фуропіридиніл. Це визначення включає спірокомпоненти. Гетероарильні групи є, як варіант, моно-, ди-, або тризаміщеними, наприклад, галогеном, нижчим алкілом, нижчим алкоксилом, галогеналкілом, арилом, гетероарилом і гідроксилом.

Термін "карбоцикл", "карбоцикліл", "циклоалкіл" або "C_3-C_{10}цикпоалкіл" означає насичені карбоциклічні радикали з 3-10 атомами карбону. Циклоалкіл може бути моноциклічною або поліциклічною злитою системою і може бути злитим з ароматичним кільцем. Прикладами таких радикалів є циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Тут циклоалкільні групи є незаміщеними або, якщо вказано, заміщеними в одній або більше придатних для заміщення позиціях різними групами Такі циклоалкільні групи можуть бути, як варіант, заміщені наприклад, C_1-C_6алкілом, C_1-C_6алкоксилом, галогеном, гідроксилом, ціаногрупою, нітрогрупою, аміногрупою, моно(C_1-C_6)алкіламіногрупою, ди(C_1-C_6)алкіламіногрупою C_2-C_6алкенілом, C_2-C_6алкінілом, C_1-C_6галогеналкілом, C_1-C_6галогеналкоксилом, аміно(C_1-C_6)алкілом, моно(C_1-C_6)алкіл аміно(C_1-C_6)алкілом або ди(C_1-C_6)алкіламіно(C_1-C_6)алкілом.

Термін "гетероцикл" або "гетероцикліл" означає одну або більше карбоциклічних кільцевих систем з 5-, 6-, або 7-членними кільцями, що включають злиті кільцеві системи з 4-10 атомів, які містять принаймні 1-4 гетероатоми, вибрані серед нітрогену, оксигену або суль фуру, за умови, що кільце групи не містить двох суміжних атомів O або S. Злитою системою може бути гетероцикл, злитий з ароматичною групою. Бажані гетероцикли включають, але без обмеження, піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротюпіраніл, піперидин, морфолін, тіоморфолін, тіоксаніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, ацетидиніл, оксетаніл, тієтаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тієпаніл, оксазепініл, діазепініл, тіазепініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл дитіаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідинілімідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, азабіцикло[2.2.2]гексаніл, 3H-індоліл і хінолізиніл. Винахід включає також спірокомпоненти. Вищезазначені групи як похідні груп, перелічених вище, можуть бути C-приєднаними або N-приєднаними, коли це можливо. Наприклад, групи, що походять від піролу можуть бути пі рол-1-ілом (N-приєднаним) або пірол-3-ілом (C-приєднаним). Групи, що походять від імідазолу, можуть бути імідазол-1-ілом (N-приєднаним) або імідазол-3-ілом (C-приєднаним). Прикладом гетероциклічної групи, у якій 2 кільцеві атоми карбону заміщено оксо-(=O)компонентом, є 1,1-діоксотіоморфолініл. Тут гетероцикличні групи є незаміщеними або, якщо зазначено, заміщеними в одній або більше придатних для заміщення позиціях різними групами. Наприклад, такі гетероциклічні групи можуть бути, як варіант, заміщені, наприклад, C_1-C_6алкілом, C_1-C_6алкоксилом, галогеном, гідроксилом, ціаногрупою, нітрогрупою, аміногрупою, моно(C_1-C_6)алкіламіногрупою, ди(C_1-C_6)алкіламіногрупою, C_2-C_6алкенілом, C_2-C_6алкінілом, C_1-C_6галогеналкілом, C_1-C_6галогеналкоксилом, аміно(C_1-C_6)алкілом, моно(C_1-C_6)алкіламіно(C_1-C_6)алкілом або ди(C_1-C_6)алкіламіно(C_1-C_6)алкілом.

Термін "арилалкіл" означає алкільний компонент (визначений вище), заміщений одним або більше арильними компонентами (визначеними вище) Бажаними арилалкільними радикалами є арил-C_{1-3}алкіли. Прикладами є бензил, фенілетил тощо.

Термін "гетероарилалкіл" означає алкільний компонент (визначений вище) заміщений гетероарильним компонентом (також визначеним вище). Бажаними гетероарилалкільними радикалами є 5- або 6-членні гетероарил-C_{1-3}алкіли. Прикладами є оксазолілметил, піридилетил тощо.

Термін "гетероциклілалкіл" означає алкільний компонент (визначений вище), заміщений гетероциклільним компонентом (також визначеним вище). Бажаними гетеро-циклілалкільними радикалами є 5- або 6-членні гетероцикліл-C, $_3$алкіли Прикладом є тетрагідропіранілметил

Термін "циклоалкілалкіл" означає алкільний компонент (визначений вище), заміщений циклоалкільним компонентом (також визначеним вище) Бажаними гетероциклільними радикалами є 5- або 6-членні циклоалкіл-C_{1-3}алкіли. Прикладом є циклопропілметил.

"Me" означає метил, "Et" - етил, "Bu" - бутил і "Ac" – ацетил.

UA 76837 C2

UA 76837 C2

Вираз "фармацевтично прийнятна сіль", якщо не вказано інше, включає солі кислотних і основних груп, які можуть бути присутні у сполуках винаходу. Сполуки винаходу, які є природно основними можуть утворювати багато солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Кислотами, які можуть бути використані для приготування фармацевтично прийнятних адитивно-кислотних солей з такими основними сполуками винаходу, є ті, які утворюють нетоксичні адитивно-кислотні солі, тобто солі, що містять такі фармацевтично прийнятні аніони, як ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітартрат, борат, бромід кальцію, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едисліат, естолат, езилат, етилсукцинат, фумарат, глюцептат, глюконат, глютамат, гліколіларсанілат, гексилресорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, йодид, ізотіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напсилат, нітрат олеат, оксалат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, силіцилат, стеарат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триетіодод і валератові солі. Оскільки окремі сполуки винаходу можуть включати декілька кислотних або основних компонентів, в окремих випадках одна сполука винаходу може включати моно, ди- або три-солі.

У випадку кислотного компонента у сполуці винаходу сіль можна одержати обробкою сполуки винаходу основною сполукою, зокрема неорганічною основою Бажаними є неорганічні солі, утворені такими лужними і лужноземельними металами, як літій, натрій, калій, барій і кальцій Бажані органічні основи включають, наприклад, солі амонію, дибензиламонію, бензиламонію, 2-гідроксиетиламонію, біс(2-гідроксиетил)амонію, фенілетилбензиламіну, дибензилетилендіаміну тощо. Інші солі кислотних компонентів можуть включати, наприклад, солі, утворені прокатом, хініном і N-метилглюкозаміном, плюс солі основних амінокислот, наприклад, гліцину, орнітину, гістидину, фенілгліцину, лізину і аргініну. Бажаними є натрієва або калієва сіль сполуки винаходу.

У випадку основних компонентів сіль одержують обробкою сполуки винаходу кислотною сполукою, зокрема неорганічною кислотою Бажані неорганічні солі цього типу можуть включати, наприклад, гідрохлорні, гідробромні, гідроіодні, сульфурові, фосфатні тощо солі. Бажані органічні солі цього типу, можуть включати, наприклад, солі мурашиної, оцтової, бурштинової, лимонної, молочної, малеїнової, фумарової, пальмітинової, холестирової, памоєвої муцинової, D-глютамової, D-камфорної, глютарової, гліколевої, фталевої, винної, лауринової, стеаринової, саліциклічної, метансульфонової, бензолсульфонової, паратолуолсульфонової, сорбінової, пуринової, бензойної, коричної органічних кислот тощо. Особливо бажаними є гідрохлоридні або сульфатні солі сполуки винаходу.

У сполуках винаходу, які містять такі компоненти, як $(CR^4R^5)_m$ або $(CR^4R^5)_t$, R^4 і R^5 можуть змінюватись з кожною ітерацією m або t для значень вище 1. Наприклад, коли m або t дорівнює 2, компоненти $(CR^4R^5)_m$ або $(CR^4R^5)_t$ можуть бути $-CH_2CH_2-$ або $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, або будь-якими подібними компонентами, що відповідають визначенням R^41 R^5 у межах винаходу.

Деякі сполуки винаходу можуть мати асиметричні центри і, отже, існувати у різних енантіомерних формах. Всі оптичні ізомери і стереоізомери сполук винаходу і їх суміші входять в об'єм винаходу. Щодо сполук винаходу, винахід включає використання рацемату однієї або більше енантіомерних форм, однієї або більше діастереомерних форм або їх сумішей. Сполуки винаходу можуть також існувати як таутомери. Винахід включає використання всіх таких таутомерів і їх сумішей.

Винахід також включає мічені ізотопами сполуки, ідентичні згаданим у винаході, але такі, в яких один або більше атомів заміщені атомами з атомною масою або масовим числом, відмінними від атомної маси або масового числа, які звичайно зустрічаються у природі. Приклади ізотопів, які можна вводити у сполуки винаходу, включають ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, оксигену, фосфору, сульфуру, флуору і хлору, наприклад, ^2H, ^3H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, і $^{36}C1$, відповідно. Сполуки винаходу, їх проліки і фармацевтично прийнятні солі цих сполук або цих проліків, які містять вищезгадані ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів, входять в об'єм винаходу. Деякі мічені ізотопами сполуки винаходу, наприклад ті, що містять такі радіоактивні ізотопи, як ^3H і ^{14}C, є корисними у ліках і/або субстратах тканин при аналізі Ізотопи ^3H і карбону-14, тобто ^{14}C, є особливо бажаними завдяки легкості їх отримання і виявлення Крім того, заміщення важчими ізотопами, наприклад, дейтерієм, тобто ^7H, може дати певні терапевтичні переваги внаслідок більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшення in vivo напівперіоду або зменшення потрібної дози, і тому можуть бути бажаними у деяких випадках Мічені ізотопами сполуки винаходу і їх проліки можна звичайно приготувати, використовуючи процедури, описані у Схемах і/або у Прикладах і Препаратах нижче, шляхом заміщення неміченого реагенту міченим ізотопами реагентом.

Винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять сполуки формул I-IIIa, і способи лікування проліферативних розладів або анормального росту клітин, введенням проліків сполук винаходу. Сполуки винаходу, які мають вільні аміно-, амідо-, гідрокси- або карбогрупи, можуть бути перетворені у проліки. Проліки включають сполуки, в яких амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг з двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків ковалентно приєднані амідним або естеровим зв'язком до вільної аміно-, гідрокси- або карбонокислотної групи сполук винаходу. Амінокислотні залишки включають, але без обмеження, 20 природних амінокислот, які звичайно позначають трьома літерами, і також включають 4-гідроксипролін, гідроксилізин, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляну кислоту, циртулін, гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон. Припустимими є і інші типи проліків. Наприклад, вільні карбоксигрупи можуть бути деривативовані як аміди або алкільні естери. Вільні гідроксигрупи можуть бути деривативовані через застосування груп, які включають, але без обмеження, гемісукцинати, фосфатні естери, диметиламіноацетати і фосфорилоксиметилоксикарбоніли, [згідно з Advanced

UA 76837 C2

Drug Delivery Reviews, 1996,79, 115]. Сюди входять також карбаматні проліки гідрокси- і аміногруп, а також карбонатні проліки, сульфонатні естери і сульфатні естери гідрокси груп. Дериватизація гідроксигруп як (ацилокси)метилових і (ацилокси)етилових етерів, де ацильна група може бути алкіловим естером, як варіант, заміщеним групами, включаючи, але без обмеження, етерові, амінові і карбонокислотні функціональності, або де ацильна група є амінокислотним естером, описаним вище, також входить в об'єм винаходу. Проліки такого типу описані [у J. Med. Chem., 1996, 39, 10]. Вільні аміни можуть також бути дериватизовані як аміди, сульфонаміди або фосфонаміди. Всі ці проліки можуть містити групи, включаючи, але без обмеження, етерові, амінові і карбонокислотні функціональності.

Зрозуміло, що у випадках, коли для визначення замісника, приєднаного до структури, використано у послідовності два або більше радикалів, перший поіменований радикал вважається термінальним, а останній поіменований радикал вважається приєднаним до цієї структури. Наприклад, радикал арилалкіл приєднаний до структури алкільною групою.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування гіперпроліферативного розладу у ссавців, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату і фармацевтично прийнятного носія. У одному з втілень зазначена фармацевтична композиція призначається для лікування раку, наприклад, мозку, легенів, лускатих клітин, сечового міхура, шлунку, підшлункової залози, грудей, голови, шиї, нефробластоми, нирок, яєчника, простати, прямої кишки, стравоходу, яєчок, гінекологічного раку або раку щитовидної залози. У іншому втіленні зазначена фармацевтична композиція призначається для лікування таких неракових гіперпроліферативних розладів, як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз), рестеноз або простата (наприклад, доброякісна гіпертрофія простати (ДГП)).

Винахід також стосується фармацевтичної композиції, призначеної для лікування панкреатиту або хвороб нирок (включаючи проліферативний гломерулонефрит і викликану діабетом хворобу нирок), або для полегшення болю у ссавців, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату і фармацевтично прийнятного носія.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для профілактики імплантування бластоциту у ссавців, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату і фармацевтично прийнятного носія.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування хвороб, пов'язаних з васкулогенезом або ангіогенезом у ссавців, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату і фармацевтично прийнятного носія. У одному з втілень зазначена фармацевтична композиція призначається для лікування хвороб, вибраних з групи, яку складають ангіогенезна пухлини, хронічна запальна хвороби, наприклад, ревматоїдний артрит, атеросклероз, запальна кишкова хвороба, такі шкіряні хвороби, як псоріаз, екзема і склеродерма, діабет, діабетична ретинопатія, ретинопатія передчасного розвитку, вікова макулярна дегенерація, гемангіома, гліома, меланома, саркома Капосі і рак яєчника, грудей, легенів, підшлункової залози, простати і епідерми.

Винахід також стосується способу лікування гіперпроліферативного розладу у ссавців, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі проліків або гідрату. У одному з втілень зазначений спосіб стосується лікування раку, наприклад, мозку, легенів, лускатих клітин, сечового міхура, шлунку, підшлункової залози, грудей, голови, шиї, нирок, яєчника, простати, прямої кишки, стравоходу, яєчок, гінекологічного раку або раку щитовидної залози. У іншому втіленні зазначений спосіб стосується лікування таких неракових гіперпроліферативних розладів, як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз), рестенозу або простати (наприклад, доброякісної гіпертрофії простати (ДГП)).

Винахід також стосується способу лікування гіперпроліферативного розладу у ссавців, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату у комбінації з анти-пухлинним агентом, вибраним з групи, яку складають мітотичні інгібітори, алкілювальні агенти, антиметаболіти, додаткові антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ензимні інгібітори, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної реакції, антигормони, інгібітори ангіогенезу і антиандрогени.

Винахід також стосується способу лікування панкреатиту або ниркової хвороби у ссавців, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу або й фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату.

Винахід також стосується способу профілактики імплантування бластоциту у ссавців, який включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату.

Винахід також стосується способу лікування хвороб, пов'язаних з васкулогенезом або ангіогенезом у ссавців, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки винаходу або м фармацевтично прийнятної солі, проліків або гідрату. У одному з втілень спосіб призначається для лікування хвороб, вибраних з групи, яку складають ангіогенезна пухлини, хронічна запальна хвороби, наприклад, ревматоїдний артрит, атеросклероз, запальна кишкова хвороба, такі шкіряні хвороби, як псоріаз, екзема і склеродерма, діабет, діабетична ретинопатія, ретинопатія передчасного розвитку, вікова макулярна дегенерація, гемангіома, гліома, меланома, саркома Капосі і рак яєчника, грудей, легенів підшлункової залози, простати і епідерми.

Пацієнтами, яких можна лікувати сполуками винаходу або їх фармацевтично прийнятними солями, проліками

UA 76837 C2
UA 76837 C2

і гідратами з використанням відповідних способів згідно з винаходом, є такі, у яких були діагнозовані псоріаз, рестеноз, атеросклероз, ДГП, рак легенів, рак кістки, CMML, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови і шиї, меланома шкіри або ока, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної зони, рак шлунку, рак товстої кишки, рак грудей, пухлини яєчника і гінекологічні пухлини (наприклад, саркоми матки, карцинома фаллопієвої труби, карцинома ендометрію, карцинома шийки, карцинома вульви або піхви) хвороба Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонких кишок, рак ендокринної системи (наприклад, рак щитовидної залози, навколощитовидної залози або надниркової залози), саркоми м'яких тканин, рак уретри, рак пеніса, рак простати, хронічна або гостра лейкемію, дитячі тверді пухлини, лімфоцитні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечового каналу (наприклад, карциноми ниркових клітин, карцинома ниркової лоханки) або неоплазми центральної нервової системи (наприклад, первинна лімфома ЦНС, пухлини хребта, гліоми стовбура мозку або аденоми слизової).

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для інгібування анормального росту клітин у ссавців, яка містить сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват або проліки у комбінації з хемотерапевтичним препаратом, причому кількості сполуки, солі, сольвату або проліків і хемотерапевтичного препарату забезпечують ефективне інгібування анормального росту клітин. Відомими є численні хемотерапевтичні препарати. У одному з втілень хемотерапевтичний препарат вибирають з групи, яку складають мітотичні інгібітори, алкілювальні агенти, антиметаболіти, додаткові антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори циклу клітин, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної реакції, антигормони, інгібітори ангіогенезу і антиандрогени.

Винахід, крім того, стосується способу інгібування анормального росту клітин у ссавців або лікування гіперпроліферативного розладу, який включає введення ссавцю певної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату або проліків у комбінації з радіаційною терапією, причому кількості сполуки, солі, сольвату або проліків у комбінації з радіаційною терапією забезпечують ефективне інгібування анормального росту клітин або лікування гіперпроліферативного розладу у ссавців. Способи радіаційної терапії є відомими, і вони можуть бути застосовані у комбінації з описаною терапією. Введення сполуки винаходу у цій комбінованій терапії можна здійснювати, як це описано тут.

Вважають, що сполуки винаходу можуть підвищити чутливість анормальних клітин до радіаційного лікування з метою припинення і/або інгібування росту цих клітин Відповідно, винахід включає спосіб підвищення чутливості анормальних клітин у ссавців до радіаційного лікування, який включає введення ссавцю кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату або проліків, яка ефективно підвищує чутливість анормальних клітин до радіації. Кількість сполуки, солі або сольват згідно з цим способом може бути ви значена засобами встановлення ефективних кількостей таких сполук, описаними тут.

Винахід також стосується способу застосування і фармацевтичної композиції для інгібування анормального росту клітин у ссавців, яка містить сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, її проліки або її мічені ізотопами похідні, і містить одну або більше речовин, вибраних серед антианпогенезійних агентів, інгібіторів трансдукції сигналів і антипроліферативних агентів

Такі антианпогенезійні агенти, як інгібітори ММП-2 (матрична металопротієназа 2), інгібітори ММП-9 (матрична металопротієназа 9) і інгібітори ЦОК-II (циклооксигеназа II), можна використовувати разом з сполукою винаходу і фармацевтичними композиціями, описаними тут. Приклади придатних інгібіторів ЦОК-II включають CELEBREX™ (алекоксиб), вальдекоксиб і рофекоксиб. Приклади придатних інгібіторів матричної металопротієназ можна знайти [у WO 96/33172 (від 24/10/1996), WO 96/27583 (від 7/03/1996), європейських заявках No.97304971.1 (від 8/07/1997), No.99308617.2 (від 29/10/1999), WO 98/07697 (від 26/02/1998), WO 98/03516 (від 29/01/1998), WO 98/34918 (від 13/08/1998), WO 98/34915 (від 13/08/1998), WO 98/33768 (від 6/08/1998), WO 98/30566 (від 16/07/1998), публікаціях 606 046 (від 13/07/1994), 931 788 (від 28/07/1999), WO 90/05719 (від 31/05/1990), WO 99/52910 (від 21/10/1999), WO 99/52889 (від 21/10/1999), WO 99/29667 (від 17/06/1999), заявці PCT/IB98/01113 (від 21/07/1998), європейській заявці No.99302232.1 (від 25/03/1999), британській заявці No.9912961.1 (від 3/06/1999), попередній заявці США No.60/148 464 (від 12/08/1999), патентах США 5 863 949 (від 26/08/1999), 5 861 510 (від 19/01/1999) і європейській публікації 780 386 (від 25/06/1997)], включених посиланням Бажаними інгібіторами ММП-2 і ММП-9 є ті, що є неактивними або малоактивними в інгібуванні ММП-1. Більш бажаними є ті, що інгібують ММП-2 і/або ММП-9 селективно відносно інших матричних металопротієназ (тобто ММП-1, ММП-3, ММП-4, ММП-5, ММП-6, ММП-7, ММП-8, ММП-10, ММП-11, ММП-12ІММП-13).

Деякими конкретними прикладами інгібіторів ММП, придатних для використання у винаході, є [AG-3340, RO 32-3555 і RS 13-0830].

Терміни "ріст анормальних клітин" і "гіперпроліферативний розлад" у цьому описі є взаємозамінними.

"Ріст анормальних клітин" тут означає, якщо не визначене інше, ріст клітин, який відбувається незалежно від нормальних регуляторних механізмів (наприклад, з втратою контактного інгібування). Це включає, наприклад, анормальний ріст: (1) пухлинних клітин (пухлини), які проліферують через експресію кінази тирозину, що зазнав мутації, або через надекспресію рецептора кінази тирозину; (2) доброякісних і злоякісних пухлин при інших проліферативних хворобах, коли відбувається ненормальне активування кінази тирозину; (3) будь-яких пухлин, що проліферують через рецептор кінази тирозину; (4) будь-яких пухлин, що проліферують через ненормальне активування кінази серину/треоніну; і (5) доброякісних і злоякісних пухлин при інших проліферативних хворобах, коли відбувається ненормальне активування кінази серину/треоніну.

Термін "лікування" тут означає, якщо не визначене інше, засоби обернення, припинення, інгібування розвитку або профілактику розладу або стану, яких стосується цей термін, або одного або більше симптомів

UA 76837 C2
UA 76837 C2

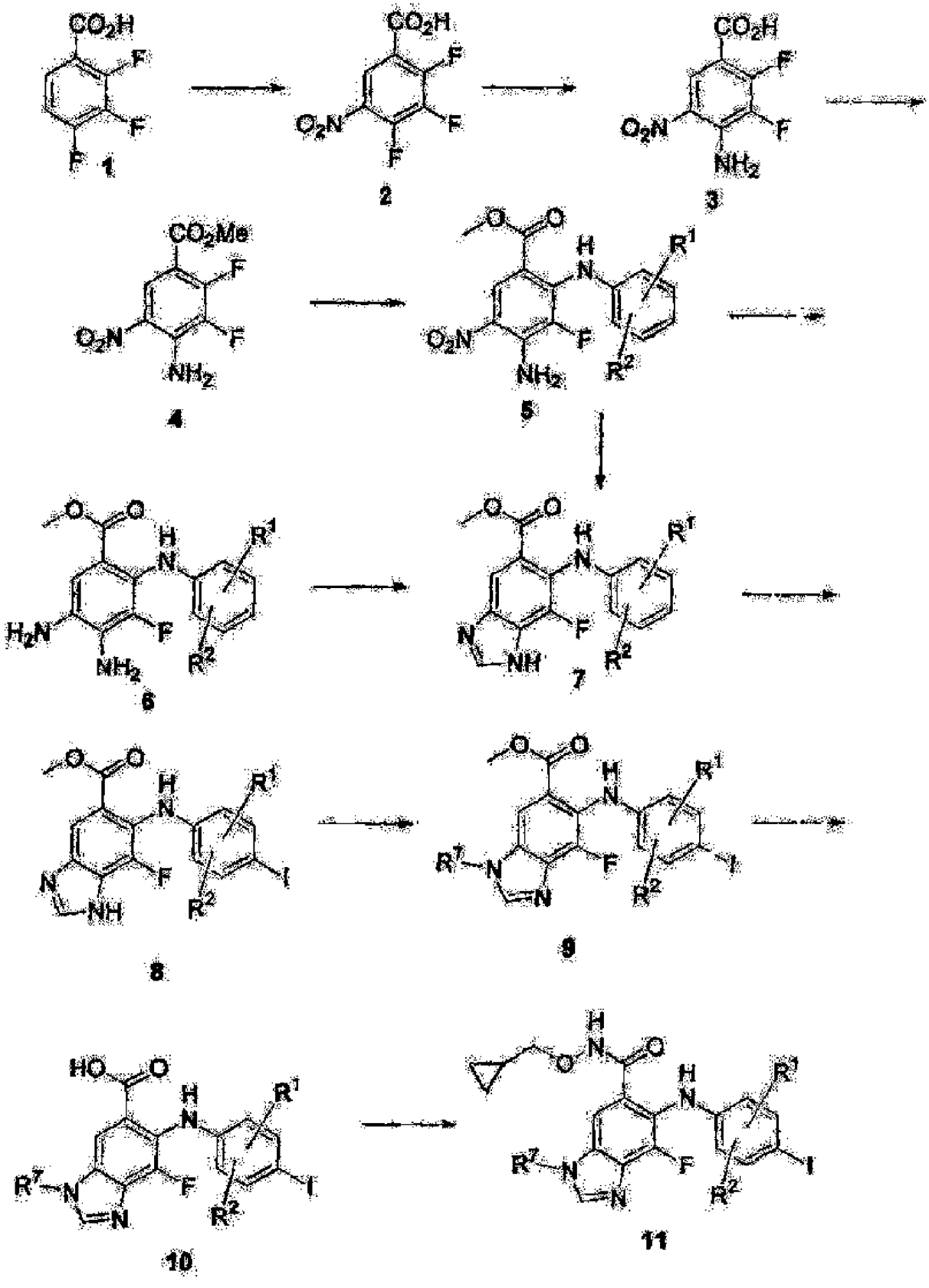
таких розладу або стану.

Типові сполуки винаходу, включають, але без обмеження, сполуки прикладів і їх фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти або основи, або їх проліки.

Наведені нижче приклади ілюструють втілення винаходу, не обмежуючи об'єму опису або Формули винаходу.

Схеми 1-3 ілюструють отримання сполуки винаходу.

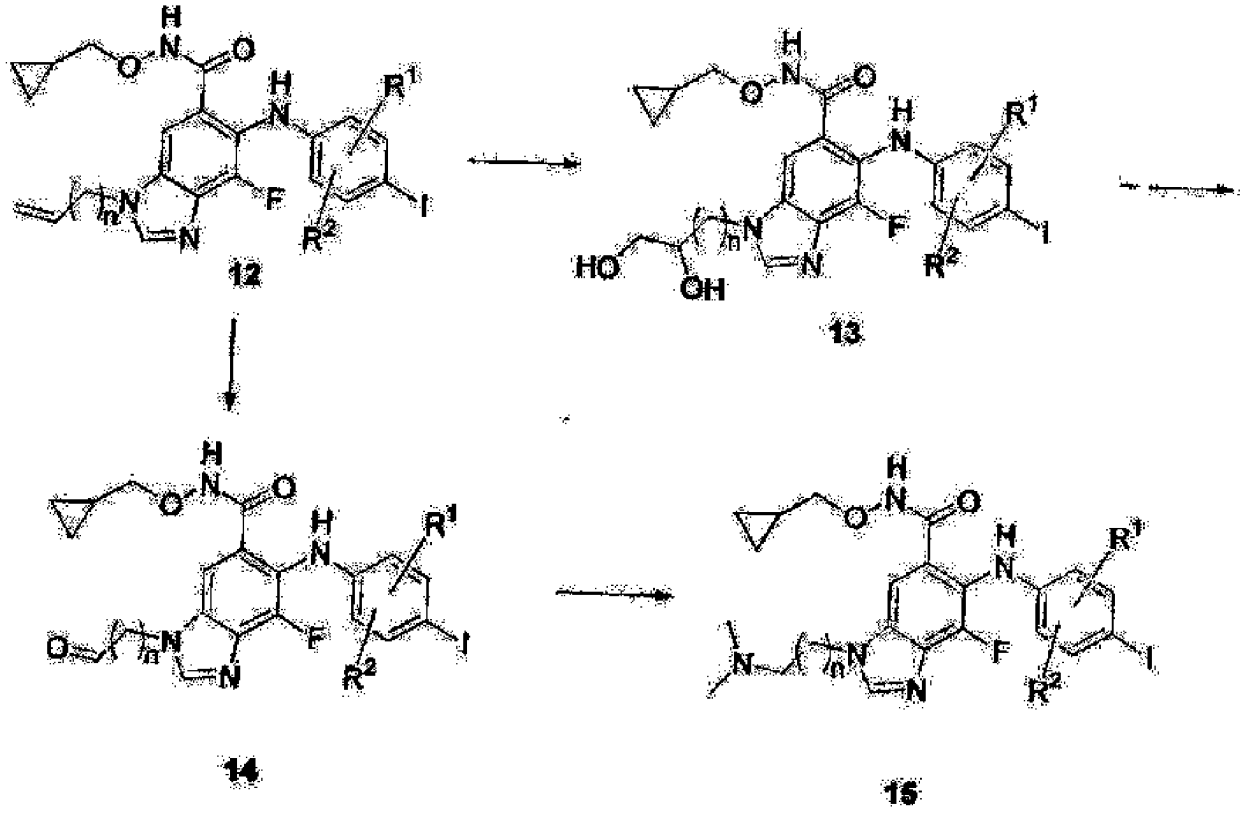
Схема 1 - N-алкіліод



UA 76837 C2

UA 76837 C2

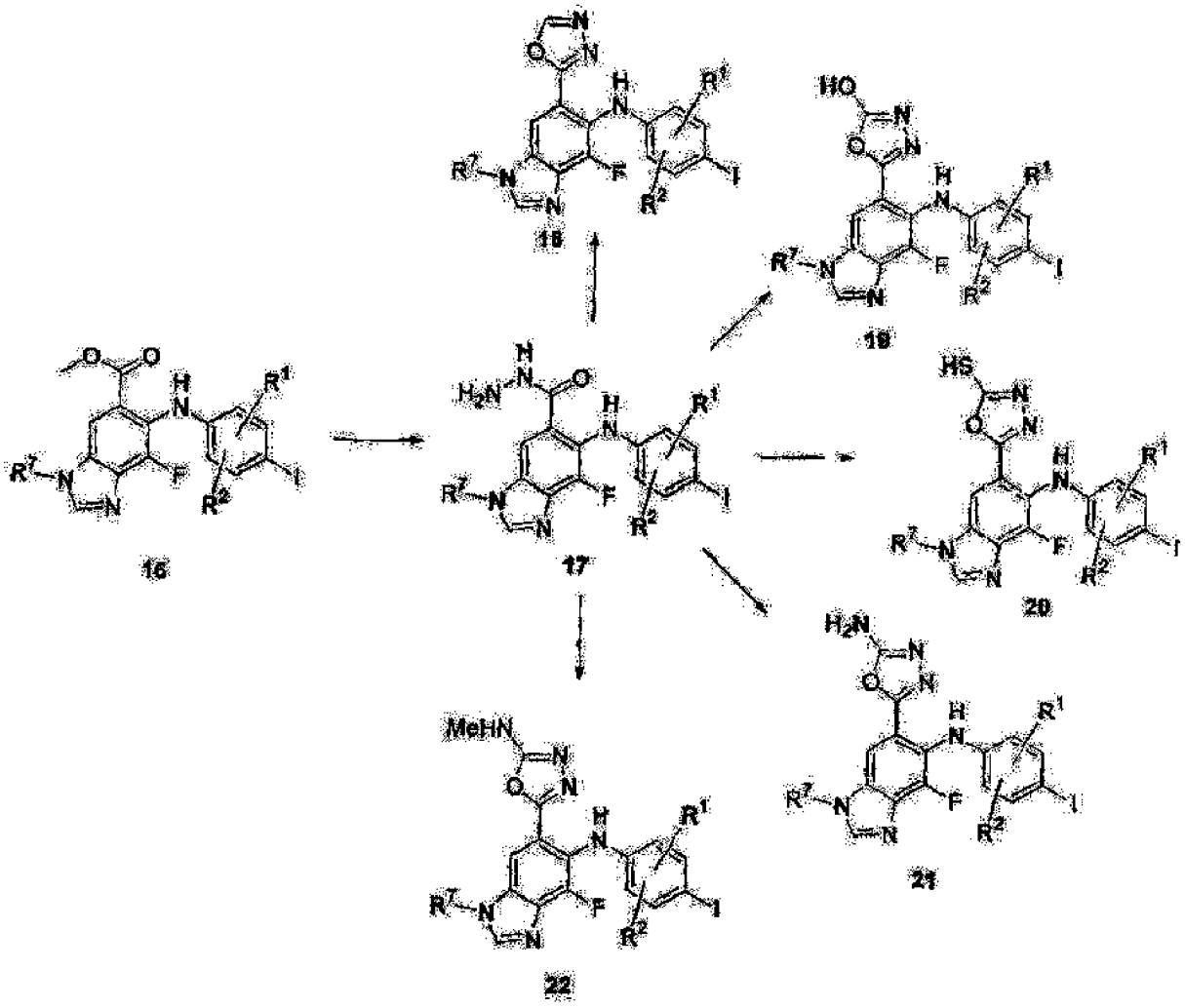
Схема 2 - N-аміноалкіліод



UA 76837 C2

UA 76837 C2

Схема 3 - приклад гетероциклічного оксадіазолу



Для отримання деяких сполук винаходу можуть бути застосовані загальні методи синтезу, [наприклад, описані у публікації WO 00/42022 (від 20/07/2000)], включеній посиланням.

Спосіб отримання сполук винаходу проілюстровано в схемах 1-3.

Схема 1 ілюструє синтез сполук винаходу. Операцією 1 здійснюється нітрування кислоти у стандартних умовах, бажано, паруючою нітрогенною кислотою у H_2SO_4. Операцією 2 готують анілін заміщенням флуориду NH_4OH при кімнатній температурі у воді з подальшим обережним підкисленням концентрованою неорганічною кислотою до pH приблизно 0. Операцією 3 одержують естер стандартними методами, наприклад, естерифікацією Фішера (MeOH, H_2SO_4) і реакцією з $TMSCHN_2$ у придатному органічному розчиннику, наприклад, PhMe/MeOH або THF/MeOH. Операцією 4 одержують похідну діаніліну нагріванням (60-200 °C) естеру з надлишком відповідного аніліну чисто або у органічному розчиннику, наприклад, ксилолах. Наприклад, коли R^1 є Me і R^2 є H, бажаним методом є перемішування естеру з 10 еквівалентами аніліну у ксилолах під зворотним холодильником до завершення реакції. Для одержання діаміну операцією 5 нітроарен відновлюють стандартним відновленням, використовуючи (без обмеження) H_2 і Pd/C або $Pd(OH)_2$/C або нікель Рейні в органічному розчиннику, наприклад, EtOH або THF, Fe у AcOH, Zn у AcOH або Zn, NH_4Cl (водн.) у MeOH. Операцією 6 діамін циклізують нагріванням з мурашиною кислотою або формамідинацетатом у належному розчиннику, наприклад, EtOH. У іншому варіанті, коли R^1 або R^2 не є галогеном, нітроарен може бути перетворений безпосередньо у бензоімідазол операцією 7, а саме, нагріванням у мурашиній кислоті з $Pd(OH)_2$/C або іншим джерелом паладію, наприклад, Pd/C. Операцією 8 йодид вводять стандартними методами, використовуючи, але без обмеження, NIS і pTsOH в органічних співрозчинниках, наприклад, THF і MeOH або бензилтриметиламоній дихлорйодинат та $ZnCl_2$ у AcOH. Операцією 9 бензоімідазол алкілюють, одержуючи приблизно рівну суміш продуктів N1 і N3, які можна розділити стандартними методами, наприклад, хроматографією і перетиранням. Алкілювання здійснюється з використанням алкілювального агента, наприклад, алкілгалогеніду, і основи, наприклад, NaH, або K_2CO_3 у придатному органічному розчиннику, наприклад, DMF або THF при температурах від 0 до 80°C. R^7 можна потім модифікувати різними відомими методами синтезу, як це показано нижче. Операцією 10 естер гідролізують стандартним омиленням. Операцією 11 кислоту перетворюють у бажаний гідроксамат, використовуючи стандартні процедури сполучення, з, наприклад (але без обмеження), EDCI, HOBt або PyBOP і з

UA 76837 C2

UA 76837 C2

належним гідроксиламіном у придатному органічному розчиннику, наприклад, DMF, THF або метиленхлориді.

Схема 2 ілюструє отримання похідних N3 алкіламінобензоімідазолу. Операцією 1 термінальний алкен N3 алкілованого бензоімідазолгідроксамату дигідроксилують, застосовуючи придатний окислювач, наприклад, OsO_4 у придатному розчиннику або $KMnO_4$, або I_2, AgOAc, AcOH, воді. Діол далі окислюють операцією 2, використовуючи $NaIO_4$ або $Pb(OAc)_4$ у придатній біфазній суміші для одержання альдегіду. У іншому варіанті (опер.3), алкен може бути безпосередньо перетворений в альдегід стандартними методами, використовуючи, але без обмеження, озон/Me_2S, $NaIO_4/OsO_4$ або $KMnO_4$. Операцією 4 одержують амін відновлювальним амінуванням, застосовуючи стандартні методи, наприклад, з $Na(CN)BH_3$, $Na(OAc)_3BH$, $NMe_4BH(OAc)_3$ з або без AcOH, у придатному розчиннику, наприклад, метиленхлориді, ацетонітрилі або THF. Бажаним відновлювальним амінуванням є обробка альдегіду аміном, $Me4NBH(OAc)_3$і оцтовою кислотою у MeCN при кімнатній температурі.

Схема 3 ілюструє отримання сполук винаходу, в яких W є гетероциклом. Операцією 1 метиловий естер перетворюють у гідразид перемішуванням з гідразином у придатному розчиннику, наприклад, ЕЮН, при температурі від 50 до 100°С. Бажану гетероциклічну похідну отримують циклізацією відповідним реагентом. Для отримання оксадіазолу 18 гідрозид обробляють ортоформатом, наприклад, триетилортоформатом, та кислотним каталізатором, наприклад pTsOH, у відповідному органічному розчиннику, наприклад ЕЮН, при підвищених температурах (50-100°С). Для отримання гідроксиоксадіазолу 19 гідразид може бути циклізований фосгеном або фосгеновим еквівалентом, наприклад, трифосгеном або карбонілдіімідазолом у придатному органічному розчиннику, наприклад, толуолі при температурах від 50 до 120°С. Меркаптооксадіазол 20 може бути приготовлений реакцією з карбондисульфідом і основою, наприклад, КОН, у придатному органічному розчиннику, наприклад, EtOH, при підвищеній температурі (50-100°С). Амінооксадіазол 21 може бути приготовлений реакцією з BrCN і основою, наприклад, $NaHCO_3$, у придатній біфазній системі розчинників, наприклад, діоксані і воді при кімнатній температурі. Нарешті, заміщений амінооксадіазол 22 може бути приготовлений спочатку реакцією гідразиду з належним ізотіоціанатом у придатному органічному розчиннику, наприклад, DMF або THF при температурах від 25 до 100°С. Інтермедіат можна ізолювати або циклізувати безпосередньо обробкою EDCI або іншим карбодіімідом у придатному органічному розчиннику, наприклад, THF або DMF , при температурах від кімнатної до 80°С.

Сполуки винаходу можуть мати асиметричні атоми карбону. Діастереомерні суміші можна розділяти на окремі діастереомери, базуючись на їх фізико-хімічних відмінностях, методами, відомими фахівцям, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією. Енантіомери можна розділяти перетворенням енантіомерної суміші у діастереомерну реакцією з належною оптично активною сполукою (наприклад, спиртом), розділенням діастереомерів і перетворенням (наприклад, гідролізом) окремих діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Всі такі ізомери, включаючи діастереомерні суміші і чисті енантіомери, входять в об'єм винаходу.

Активність сполук винаходу можна визначити за допомогою описаної далі процедури. N-термінал 6 His-міченої, структурно активної MEK1 (2-393) експресують у E. coli і протеїн очищають звичайними методами (Ahn et al, Science 1994, 265, 966-970). Активність MEK1 оцінюють вимірюванням введення γ-^{33}P-фосфату з γ-^{33}P-ATP у N-термінал His-міченої ERK2, екс-пресованої у E. coli з очищенням звичайними методами у присутності MEK1. Дослідження виконували у 96-комірковій поліпропіленовій платі. Інкубаційна суміш (100мкл) містила 25мМ Hepes, pH7.4, 10мМ $MgCl_2$, 5мМ B-гліцеринфосфату, 100МКММ Na-ортованадату, 5мМ DTT, 5нМ MEK1, і 1мкМ ERK2. Інгібітори були суспендовані у ДМСО, і всі реакції, включаючи контрольну, проводили при кінцевій концентрації 1% ДМСО. Реакцію ініціювали доданням 10мкМ ATP (з 0,5мкСі γ-^{33}P-ATP/комірка) і інкубували при зовнішній температурі протягом 45 хвилин. Такий же об'єм 25%-ї TCA додавали для припинення реакції і осадження протеїнів. Осаджені протеїни затримуються у скловолоконних B-фільтр-платах, і надлишок міченої ATP промивають, застосовуючи харвестер Tomtec MACH III. Плати сушили повітрям і потім додавали 30мкл/комірка Packard Microscint 20 і плати підраховували, застосовуючи Packard. TopCount. У цьому дослідженні сполуки винаходу показали IK_{50} менше 50мкМ. Далі наведено приклади сполук такої активності.

Сполука №

11a
11b
11c
11d
11e
11f
11g
11h
11i
11j

Введення сполук винаходу (далі - "активні сполуки") можна здійснювати будь-яким методом, який забезпечує доставку сполук до місця дії. Ці методи включають оральне і внутрішньодуоденальне введення, парентеральну ін'єкцію (включаючи внутрішньовенну, підшкірну, внутрішньом'язову, внутрішньосудинну ін'єкцію або інфузію), локальне і ректальне введення.

Кількість введеної активної сполуки залежить від суб'єкта, що одержує лікування, важкості розладу або стану, частоти введення, розміщення сполуки і призначень лікаря. Ефективні дози становлять від приблизно 0,001 до приблизно 100мг на кг маси тіла на день, бажано, приблизно від 1 до приблизно 35мг/кг/день одиничними або подрібненими дозами. Для людини масою 70кг це відповідає кількості приблизно 0,05-7г/день,

UA 76837 C2

бажано, приблизно від 0,05 до приблизно 2,5г/день. У деяких випадках адекватними можуть бути дози, нижчі за наведену нижчу межу, а в інших випадках адекватними можуть бути дози, вищі за наведену верхню межу без появи будь-яких шкідливих побічних явищ, за умови, що такі великі дози будуть розділені на декілька менших доз при введення протягом дня.

Активна сполука може бути застосована як єдина терапія або може сполучатись з однією або більше іншими антипухлинними препаратами, наприклад, вибраними серед мітотичних інгібіторів, наприклад, вінбластину; алкілювальних агентів, наприклад, цис-платину, карбоплатину і циклофосфаміду; антиметаболітів, наприклад, 5-флуорурацилу, арабінсиду цитозину і гідроксимочевини, або, наприклад, одного з бажаних антиметаболітів, описаних у європейській заявці № 239362, наприклад, з N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноїл)-L-глутамовою кислотою; інгібіторів фактора росту; інгібіторів циклу клітин; додаткових антибіотиків, наприклад, адріаміцину і блеоміцину; ензимів, наприклад, інтерферону; і антигормонів, наприклад, антиестрогенів, наприклад, NolvadexTM (тамоксифен) або, наприклад, антиандрогенів, наприклад, CasodexTM (4'-ціано-3-(4-флуорфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифлуорметил)пропіонанілід). Таке комбіноване лікування можна проводити з одночасним або послідовним введенням, або з окремим дозуванням індивідуальних компонентів лікування.

Фармацевтична композиція може, наприклад, мати форму, придатну для орального введення у вигляді таблетки, капсули, пігулки, порошку, рецептури безперервного вивільнення, розчину або суспензії, придатної для парентеральної ін'єкції у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії, для локального введення у вигляді мазі або крему, або придатну для ректального введення супозиторієм. Фармацевтична композиція може бути у одиничній дозованій формі, придатній для одиничного введення точної дози. Фармацевтична композиція включає звичайні фармацевтичні носії або наповнювачі і сполуку винаходу як активний інгредієнт. Вона може також включати інші медичні або фармацевтичні речовини, носії, ад'юванти тощо.

Типовими формами для парентерального введення є розчини або суспензії активної сполуки у стерильних водних розчинах, наприклад, водному пропіленгліколі або розчинах декстрози. За бажанням такі дозовані форми можуть бути буферовані.

Придатними фармацевтичними носіями можуть бути інертні розріджувачі або наповнювачі, вода і різні органічні розчинники. Фармацевтичні композиції можуть містити додаткові інгредієнти, наприклад, смакові добавки, зв'язуючі, ексципієнти тощо. Таблетки для орального введення можуть містити різні ексципієнти, наприклад, лимонну кислоту разом з різними розпушувачами, наприклад, крохмалем, альгіновою кислотою і деякими комплексними силікатами, зі зв'язуючими речовинами, наприклад, сахарозою, желатином і гуміарабіком, зі змащувачами, наприклад, стеаратом магнію, лаурилсульфатом натрію і тальком, які сприяють введенню ліків таблетками. Тверді композиції подібного типу можуть також мати форму м'яких і жорстких наповнених желатинових капсул. Бажаними матеріалами можуть бути лактоза або молочний цукор і високомолекулярні поліетиленгліколі. При використанні для орального введення водних суспензій або еліксирів активну сполуку можна комбінувати з різними підсолоджувачами або смаковими речовинами, забарвлювачами і, якщо бажано, емульгаторами або суспендуючими речовинами, разом з такими розріджувачами, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

Методи отримання фармацевтичних композицій з визначеною кількістю активної сполуки є відомими. [Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15th Edition (1975)].

Приклади і приготування, наведені нижче, ілюструють сполуки винаходу і методи отримання таких сполук. Зрозуміло, що об'єм винаходу не обмежується наведеними прикладами і приготуваннями. У цих прикладах, якщо не визначено інше, молекули з одним хіральним центром існують як рацемічна суміш. Молекули з декількома хіральними центрами, якщо не визначено інше, існують як рацемічна суміш діастереомерів. Одиничні енантіомери/діастереомери можна отримати відомими методами.

У цьому описі всі статті і посилання, включаючи патенти, включені посиланням.

Винахід ілюструється наведеними далі прикладами, які не обмежують об'єм або концепції винаходу описаними конкретними процедурами.

Вихідні матеріали і різні інтермедіати можна придбати з комерційних джерел, приготувати з комерційно доступних органічних сполук, або синтезувати добре відомими методами.

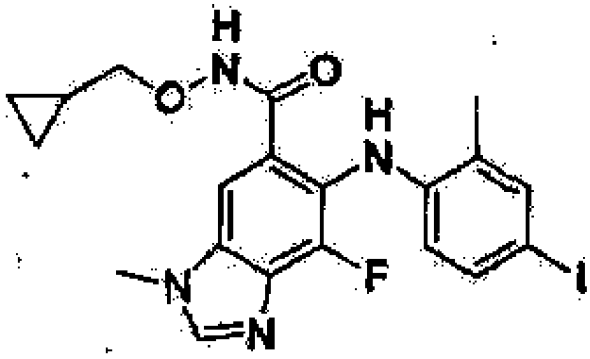
Далі наведено приклади.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

UA 76837 C2

UA 76837 C2



Циклопропілметоксиамід 7-флуор-6-(4йод-2-метилфеніламіно)-3-метил-3Н-бензо-імідазол-5-карбонової кислоти (11а)

Етап А: 2,3,4-трифлуор-5-нітробензойна кислота

У 3-літрову тригорлу круглодонну колбу вводять 125мл H_2SO_4, додають паруючу ні-трогенну кислоту (8,4мл, 199ммоль) і суміш обережно перемішують. Порціями по 5 г додають 2,3,4-трифлуорбензойну кислоту 1 (25г, 142ммоль) протягом 90хвил. Темний коричнево-жовтий розчин перемішують протягом 60хвил. до завершення реакції. Реакційну суміш вливають у 1л суміші з води та льоду і екстрагують діетилетером ($3_{\times}$600мл). Комбіновані органічні екстракти сушать ($MgSO_4$) і концентрують під зниженим тиском, одержуючи жовту тверду речовину, яку суспендують у гексанах і перемішують протягом 30хвил. і потім фільтрують, одержуючи 29г (92%) чистого бажаного продукту у вигляді жовтуватої твердої речовини.

Етап В: 4-аміно-2,3-дифлуор-5-нітробензойна кислота

Розчин гідроксиду амонію (прибл. 30% у воді) (35мл, 271ммоль) додають до розчину 2,3,4-трифлуор-5-нітробензойної кислоти 2 (15г, 67,8ммоль) у 30мл води при 0°С з перемішуванням. Після цього реакційну суміш доводять до кімнатної температури з перемішуванням. Через 2,5год. суміш охолоджують до 0°С і обережно додають конц. HCl до досягнення pH прибл. 0. Реакційну суміш розбавляють водою (30мл) і екстрагують діетилетером ($3_{\times}$50мл). Комбіновані органічні екстракти сушать ($MgSO_4$) і концентрують під зниженим тиском, одержуючи 14 г (95%) чистого бажаного продукту:

Етап С: метиловий естер 4-аміно-2,3-дифлуор-5-нітробензойної кислоти

2М розчин TMS діазометану у гексанах (6,88мл, 13,75ммоль) додають до суспензії 4-аміно-2,3-дифлуор-5-нітробензойної кислоти (2,00г, 9,17ммоль) у 25мл 4:1 THF:MeOH при 0°С в атмосфері нітрогену. Після цього реакційну суміш підігрівають до кімнатної температури і через 0,5год. надлишок TMS діазометану нейтралізують обережним доданням оцтової кислоти. Реакцію концентрують під зниженим тиском і сушать у вакуумі, одержуючи 1,95г (92%) чистого бажаного продукту.

Етап D: метиловий естер 4-аміно-3-флуор-5-нітро-2-о-толіламінобензойної кислоти

Метиловий естер 4-аміно-2,3-дифлуор-5-нітробензойної кислоти (12,0г, 51,7ммоль) суспендують у ксилолах (60мл) і додають орто-толуїдин (55,2мл, 517ммоль). Реакційну суміш гріють під зворотним холодильником з перемішуванням в атмосфері нітрогену. Через 36год. реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють діетилетером і промивають 10%-м водним розчином HCl. Водні змивки екстрагують діетилетером, комбіновані органічні екстракти концентрують під зниженим тиском, залишок розчиняють у метиленхлориді, фільтрують через силікагель у фритованій воронці і промивають метиленхлоридом, одержуючи три фракції. Перша (2л) є майже чистою. Друга (1л) і третя (1л) фракції є чистими лише частково. Першу фракцію концентрують під зниженим тиском і розтирають з діетилетером, одержуючи 11,2г (68%) чистого бажаного продукту у вигляді яскраво жовтої твердої речовини.

Етап Е: метиловий естер 7-флуор-6-о-толіламіно-1Н-6ензоімідазол-5-карбонової кислоти

Метиловий естер 4-аміно-3-флуор-5-нітро-2-о-толіламінобензойної кислоти (1,57г, 4,92ммоль), мурашину кислоту (25мл, 26,5ммоль) і 20% $Pd(OH)_2$/C (1,57г, 2,95ммоль) у 25мл EtOH нагрівають з перемішуванням до 95°С. Через 16год. реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають 0,5г 20% $Pd(OH)_2$/C і 10мл мурашиної кислоти. Реакційну суміш доводять до 95°С з перемішуванням. Через 16год. реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через Celite і промивають EtOH. Фільтрат концентрують під зниженим тиском до осадження бажаного продукту, який збирають фільтруванням. Фільтрат концентрують знову для більшого осадження бажаного продукту. Продукт збирають фільтруванням і декілька разів концентрують EtOH і фільтрують, одержуючи 1,09г (74%) чистого бажаного продукту:

Етап F: метиловий естер 7-флуор-6(4-йод-2-метилфеніламіно)-1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти

Метиловий естер 7-флуор-6-о-толіламіно-1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (1,47г, 4,92ммоль) суспендують у суміші 1:1 THF:MeOH (44мл) і охолоджують до -78°С в атмосфері нітрогену. Додають розчин NIS (1,66г, 7,39ммоль) у THF (2мл) і потім MeOH (2мл) розчин $TsOHH_2O$ (1,87г, 9,84ммоль). Через 30хвил. реакційну суміш доводять до 0 °С і додають 1мл метиленхлориду. З перемішуванням реакцію на 16год. залишають нагрітись до кімнатної температури і реакційну суміш гасять доданням 10%то розчину Na_2S_2O4, потім розбавляють водою і етилацетатом і шари розділяють. Водний шар екстрагують етилацетатом. Комбіновані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують під зниженим тиском. Одержану тверду речовину перетирають з MeOH, одержуючи 1,45г (69%) чистого бажаного продукту.

UA 76837 C2

UA 76837 C2

Етап G: метиловий естер 7-флуор-6-(4-йод-2-метил-феніламіно)-3-метил-3Н-бензо-імідазол-5-карбонової кислоти

Метиловий естер 7-флуор-6-(4-йод-2-метил-феніламіно)-1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (100мг, 0,235ммоль) є суспендують у DMF (2,5мл) і охолоджують до 0°С в атмосфері нітрогену. Додають NaH (95%) (6мг, 0,238ммоль) і через 10хв. додають MeI (15мкп, 0,238ммоль). Через 45хвил. реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і через 1,5год. гасять водою і розбавляють етилацетатом і розсолом. Шари розділяють і водний шар екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують під зниженим тиском. Сирі продукти очищають колонною флеш-хроматографією (10:1 мети-ленхлорид:етилацетат), одержуючи 36мг (36%) бажаного метилового N3-продукту і 43мг (43%) метилового N1-продукту.

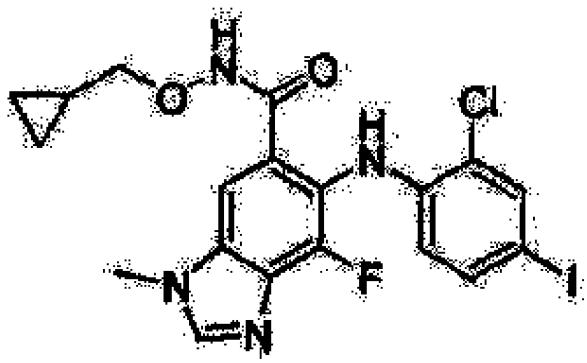
Етап H: 7-флуор-6-(4-йод-2-метилфеніламіно)-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонова кислота

Метиловий естер 7-флуор-6-(4-йод-2-метилфеніламіно)-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (34мг, 0,077ммоль) суспендують у 1:1 THF:MeOH (2мл) і додають 20%-й NaOH (500мкл). Через 16год. реакційну суміш охолоджують до 0°С і краплями додають 1М розчин HCl додають до досягнення pH 1-2. Реакцію розбавляють етилацетатом і водою і шари розділяють. Органічний шар промивають розсолом, сушать ($MgSO_4$) і концентрують під зниженим тиском, одержуючи 33мг (100%) бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини.

Етап I: циклопропілметоксиамід 7-флуор-6-(4-йод-2-метилфеніламіно)-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти

7-флуор-6-(4-йод-2-метилфеніламіно)-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонову кислоту (30мг, 0,071ммоль) суспендують у DMF (1мл) і додають HOBt (11мг, 0,085ммоль) і потім триетиламін (22мкл, 0,162ммоль). Додають циклопропілметилгідроксиламінгідрохлорид (10мг, 0,085ммоль) [WO 0042022] і потім EDCI (18мг, 0,092ммоль). Через 16год. реакційну суміш розбавляють етилацетатом і водою і шари розділяють. Органічний шар промивають насиченим NH_4Cl, розсолом, насиченим $NaHCO_3$, водою і розсолом, потім сушать ($MgSO_4$) і концентрують під зниженим тиском. Сиру реакційну суміш очищають колонною флеш-хроматографією з елюентом 20:1 метиленхлорид:MeOH, одержуючи 21мг (61%) чистого бажаного продукту (11a) як бежеву тверду речовину: MS APCI (+) m/z 495 (M+1-структура); MS APCI (-) m/z 493 (M-I-структура); ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,12 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,01 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,19 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (376мгц, ДМСО-d_6) δ-133,71 (s).

Приклад 2



Циклопропілметоксиамід 6-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-7-флуор-3-метил-3Н-бензо-імідазол-5-карбоновоїкислоти (11b)

Етап A: метиловий естер 4-аміно-3-флуор-5-нітро-2-феніламінобензойної кислоти

Метиловий естер 4-аміно-2,3-дифлуор-5-нітробензойної кислоти (23,48г, 101,1ммоль) суспендують у ксилолах (125мл) і додають анілін (92мл, 1011ммоль). Реакційну суміш перемішують при 125°С протягом 16год. під N_2, потім охолоджують до кімнатної температури і тверду речовину осадженням відділяють від розчину. Тверду речовину збирають фільтруванням і промивають ксилолами і діетилетером. Одержана жовта тверда речовина (22,22г, 72,78ммоль) є чистим бажаним продуктом. Фільтрат концентрують під зниженим тиском, розчиняють у метиленхлориді і промивають через пробку силікагелю, елюючи метиленхлоридом. Бажані фракції концентрують під зниженим тиском і одержують коричневу тверду речовину, яку перетирають з діетилетером, одержуючи 5,47г (17,91ммоль) жовтої твердої речовини, яка є чистим бажаним продуктом. Загальний вихід - 27,69г (90%): MS APCI (-) m/z 304 (M-I-структура).

Етап B: метиловий естер 7-флуор-6-феніламіно-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти

Метиловий естер 4-аміно-3-флуор-5-нітро-2-феніламінобензойної кислоти (16,70г, 54,71ммоль), мурашину кислоту (250мл, 6,63 моль) і 20% $Pd(OH)_2$/C (9,00г, 16,91ммоль) в етанол (250мл) перемішують при 40°С 2год. під N_2 і потім при 95°С протягом 16год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через Celite, промиваючи етилацетатом. Фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи жовту тверду речовину, яку перетирають з діетилетером і одержують 13,47г (86%) бажаного продукту як коричневу тверду речовину: MS APCI (+) m/z 286 (M+1-структура); MS APCI (-) m/z 284 (M-I-структура).

Етап C: метиловий естер 7-флуор-6-(4-йодфеніламіно)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти

Метиловий естер 7-флуор-6-феніламіно-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (1,47г, 4,91ммоль)

UA 76837 C2

UA 76837 C2

суспендують у 1:1 THF:MeOH (40мл) і охолоджують до -78°C. Додають твердий pTsOH-моногідрат (1,5г, 7,4ммоль) і через 5хвил. NIS (1,2г, 5,2ммоль). Через 15хвил. реакційну суміш нагрівають до 0°C і потім повільно доводять до кімнатної температури протягом 16год. Реакційну суміш гасять доданням 10% $NaHSO_3$ і через 30хвил вливають у сепараторну воронку і шари розділяють. Водний шар екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні екстракти промивають водою і розсолом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують під зниженим тиском. Залишок перетирають з метиленхлоридом, одержуючи 1,47г (69%) чистого бажаного продукту як червонувату тверду речовину LC/MS ESI (+)m/z 412 (M+1-структура)

Етап D метиловий естер 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти

Метиловий естер 7-флуор-6-(4-йодфеніламіно)-3H-бензоімщазол-5-карбонової кислоти (1,4г, 3,5ммоль) розчиняють у DMF (60мл) і додають NCS (470мг, 3,51ммоль). Реакційну суміш перемішують 144год. при кімнатній температурі і потім нагрівають до 60°C Через 40год. при 60°C реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і гасять 10%-м $NaHSO_3$ і розбавляють діетилетером. Шари розділяють і органічний шар промивають водою, сушать (Na_2SO_4) і концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1,24г (80%) бажаного продукту як коричневу тверду речовину ^{1}H ЯМР (400МГц, ДМСО-d_6) δ 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1N), 7,78 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,1 (bs, 1H), 3,82 (s, 3H)

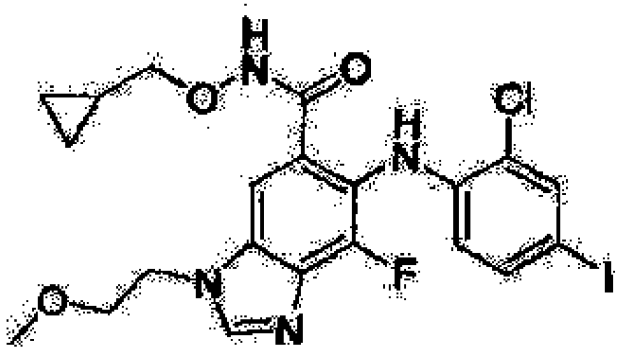
Етап E метиловий естер 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-метил-3H-6ензоімідазол-5-карбонової кислоти

Метиловий естер 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3H-бензоімщазол-5-карбонової кислоти (205мг, 0,46ммоль) розчиняють у DMF (3мл) і додають K_2CO_3 (76мг, 0,55ммоль) і потім MeI (36мкл, 0,58ммоль). Через 2год. реакційну суміш концентрують під зниженим тиском майже до сухості. Залишок розчиняють в етилацетаті і промивають насиченим $NaHCO_3$ і розсолом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують під зниженим тиском. Очищення колонною флеш-хроматографією з елюентом 9:1 метиленхлорид MeCN дає 35мг (17%) бажаного продукту ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 3,98 (s, 3N), 3,93 (s, 3H), ^{19}F ЯМР (376МГц, MeOH-d_4) δ 133,8 (s).

Етап F циклопропілметоксиамід 6-(2-хлор-4-юдфеніламіно)-7-флуор-3-метил-3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти

Метиловий естер 6-(2-хлор-4-юдфеніламіно)-7-флуор-3-метил-3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти одержують, як описано у Прикладі 1, і одержують циклопропілметоксиамід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-метил-3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (11b) ^{1}H ЯМР (400МГц, ацетон-d_6) δ 8,24 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H) 6,41 (dd, 1N), 4,01 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 1,09 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,23 (m, 2H).

Приклад 3



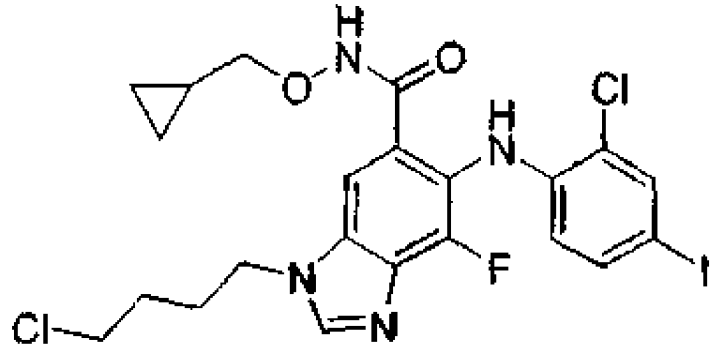
Циклопропілметоксиамід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(2-метоксиетил)-3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (11c)

Цю сполуку (11c) отримують з метилового естеру 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і 1-бром-2-метоксиетану, як це було описано вище: ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ 8,32 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,50 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,61 (dd, 2H), 3,37 (s, HH), 1,06 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,22 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (376мгц, MeOH- d_4) 5-134,91 (s).

Приклад 4

UA 76837 C2

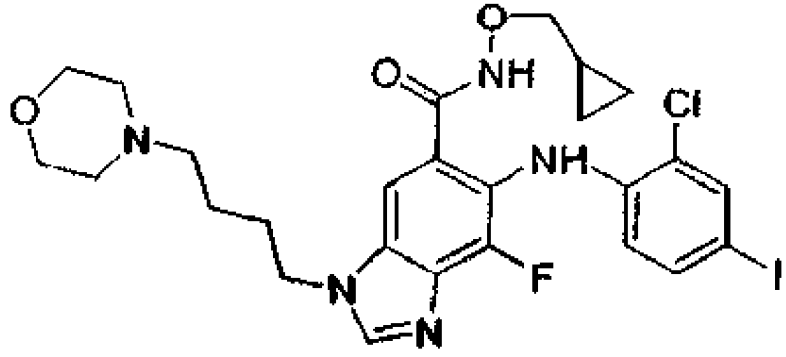
UA 76837 C2



Циклопропілметоксиамід (3-(4-хлорбутил)-6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти 11d)

Цю сполуку (11d) отримують з метилового естеру 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти метиловий естер і 1-бром-4-хлорбутану, як це було описано вище: MS APCI (-) m/z 589, 591, 593 (M-, Cl-структура).

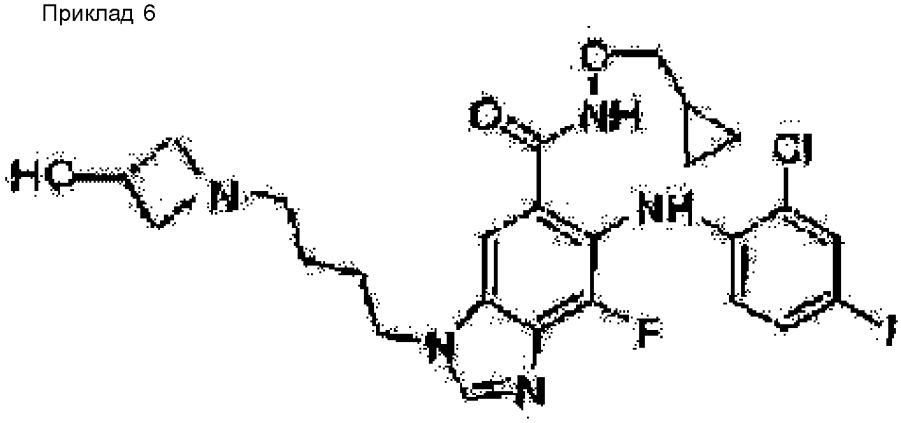
Приклад 5



Циклопропілметоксиамід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(4-морфолін-4-іл-бутил)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (11e)

Циклопропілметоксиамід 3-(4-хлорбутил)-6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (11 d) (45мг, 0,076ммоль) розчиняють у DMF (0,5мл) у реакторній посудині під тиском і додають NaI (19мг, 0,12ммоль) і потім морфолін (22мкл, 0,25ммоль). Реакційну суміш очищують нітрогеном, герметизують і гріють при 65°С з перемішуванням протягом 16год., після чого концентрують під зниженим тиском і залишок розбавляють етилацетатом. Органіку промивають водою і розсолом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують під зниженим тиском. Очищення колонною флеш-хроматографією з елюентом 95:5 CH_3CN:MeOH дає 36мг (66%) бажаного продукту (11e) як тверду речовину: MS APCI (-) m/z 640, 642 (M- Cl-структура); ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (m, 1N), 7,33 (dd, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,65 (m, 6H), 2,41 (m, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).

Приклад 6



Циклопропілметоксиамід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-[4-(3-гідроксиацетидин-1-іл)-бутил]-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (11f)

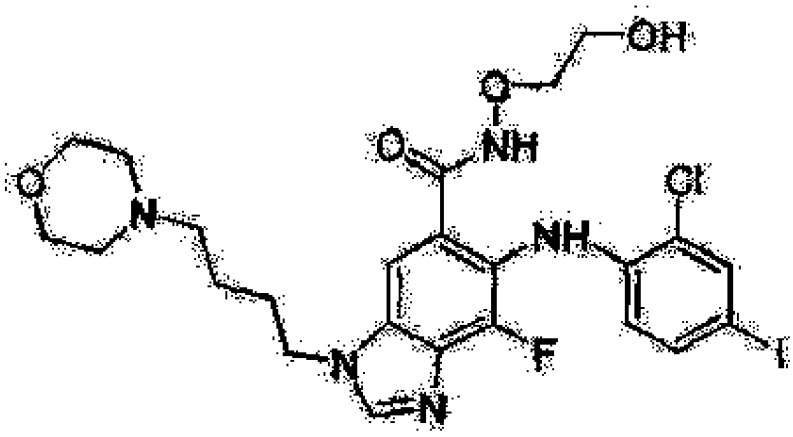
Цю сполуку отримують, як описано вище, з ацетидин-3-ол-тозилату і карбонату калію: MS APCI (-) m/z 626, 628 (M-Cl-структура); ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ 8,34 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,34 (m, 3H), 3,61 (m, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,41 (m,

UA 76837 C2

UA 76837 C2

1H), 1,06 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,22 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (376мгц, MeOH-d_4) δ 133,38 (s).

Приклад 7



(2-гідроксиетокси)-амід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(4-морфолін-4-іл-6утил)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (11)

Етап А: (2-вінілоксиетокси)-амід 3-(4-хлорбутил)-6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти

3-(4-хлорбутил)-6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3Н-бензоімідазол-5-карбонову кислоту (70мг, 0,134ммоль) суспендують у DMF (1мл) під нітрогеном і додають триетиламін (44мкл, 0,32ммоль) і потім HOBT (25мг, 0,16ммоль). Через 5хвил. додають О-(2-вінілоксиетил)-гідроксиламін [WO 0206213] (17мг, 0,16ммоль) і потім EDCI (31мг, 0,16ммоль). Через 16год. реакційну суміш розбавляють 1:1 етилацетат:THP. Органіку промивають насиченим $NaHCO_3$, насиченим NH_4Cl і розсолом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують під зниженим тиском. Очищення перетиранням з метиленхлоридом дає 80мг (98%) бажаного продукту: MS APCI (-) m/z 605, 607, 609 (M-Cl-структура).

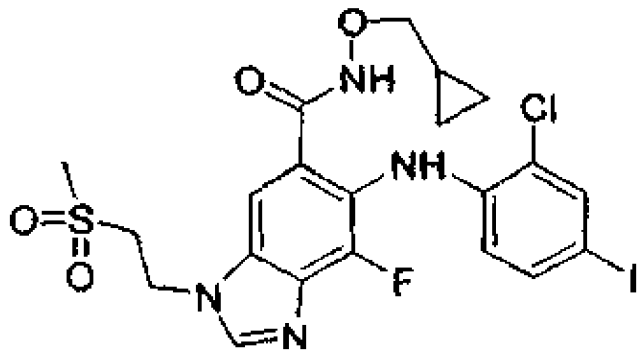
Етап В: (2-вінілоксиетокси)-амід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(4-морфолін-4-іл-бутил)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти

Цю сполуку отримують з (2-вінілоксиетокси)-аміду 3-(4-хлорбутил)-6~(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти, як це було описано вище: MS APCI (-) m/z 656, 658 (M-Cl-струтура).

Етап С: (2-гідроксиетокси)-амід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(4-морфопііі-4-іп-бутил)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти

(2-вінілоксиетокси)-амід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(4-морфолін-4-іл-бутил)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (24мг, 0,036ммоль) суспендують у THF (1мл) і додають 1,0N розчин HCl (0,18мл, 0,182ммоль). Через 16год. реакційну суміш розбавляють етилацетатом і нейтралізують насиченим розчином $NaHCO_3$. Органічний шар промивають розсолом, сушать над $MgSO_4$ і концентрують під зниженим тиском. Сиру реакційну суміш очищають колонною флеш-хроматографією з елюентом 10% MeOH:DCM, одержуючи 12мг (52%) чистого бажаного продукту (11 г) як білу тверду речовину: MS APCI (-) m/z 630, 632 (M-, Cl-структура); ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ 8,39 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,33 (dd, 1N), 6,26 (m, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,66 (m, 6H), 2,41 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,56 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (376мгц, MeOH-d_4) δ -135,94 (s).

Приклад 8



Циклопропілметоксиамід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(2-метансульфоніл-етил)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (11h)

Етап А: метиловий естер 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(2-метансульфоніл-етил)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти

Метиловий естер 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3Н-бензоімідазол~5-карбонові кислоти (220мг, 0,494ммоль) розчиняють у 1:1 THF:DMF (2мл) під нітрогеном і додають K_2CO_3 (69мг, 0,499ммоль) і потім

UA 76837 C2

UA 76837 C2

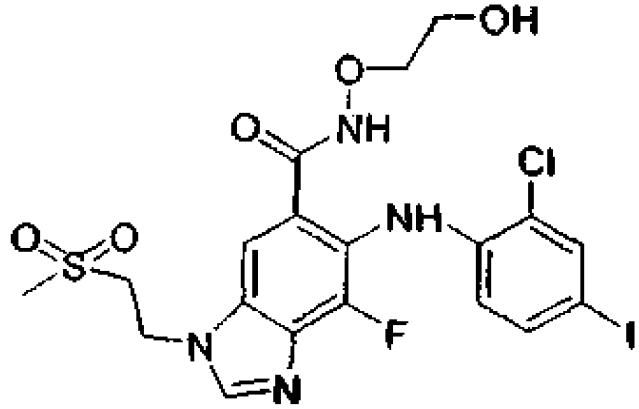
метилвінілсульфон (51мкл, 0,592ммоль). Через 16год. реакційну суміш концентрують під зниженим тиском і залишок розчиняють в етилацетаті. Органіку промивають насиченим $NaHCO_3$ і розсолом, сушать (Na_2SO_4) і концентрують під зниженим тиском. Очищення колонною флеш-хроматографією з елюентом з 1:1 метиленхло-рид:MeCH дає 122мг (45%) бажаного продукту як білувату тверду речовину.

Етап B: циклопропілметокси-амід 6-(2-хлор-4-йод-феніламіно)-7-флуор-3-(2-метансульфонілетил)-3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти

Гідроліз і сполучення, як це було описано вище, дають бажаний продукт (11h): MS APCI (-) m/z 605, 607 (M-, Cl-структура); ^{1}H ЯМР (400МГц, ацетон-d_6) δ 10,95 (bs, 1N), 8,37 (s, 1H), 8,21 (bs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,93 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,75 (dd, 2H), 2,98 (s, 3H) 1,09 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,24 (m, 2H); ^{19}F ЯМР (376мгц, ацетон-dd) δ-132,31 (s).

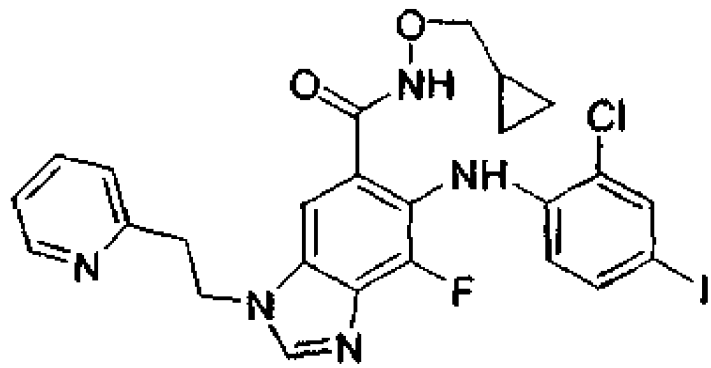
Приклад 9

Наведені далі сполуки отримують подібним шляхом, застосовуючи належні акцептор Майкла і гідроксиламін.



2-гідроксиетокси)-амід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(2-метан-сульфонілетил)-3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (11i)

MS APCI (-) m/z 595, 597 (M- Cl-структура); ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ 8,39 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,28 (m, 1H), 4,87 (t, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,67 (m, 2H) 2,98 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376мгц, MeOH-d_4) δ -134,00 (s).

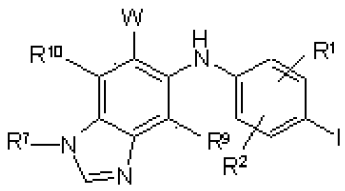


Циклопропілметоксиамід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(2-піридин-2-іл-етил)~3H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти (11j)

MS APCI (+) m/z 606, 608 (M+, Cl-структура); MS APCI (-) m/z 604, 606 (M-, Cl-структура); ^{1}H ЯМР (400МГц, MeOH-d_4) δ 8,47 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,65 (dt, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H).

Формула винаходу

1. Сполука формули (I)



(I)

і її фармацевтично прийнятні солі, проліки і сольвати, де:

R^1, R^2, R^9 і R^{10} незалежно вибрані з гідрогену, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$,

UA 76837 C2

UA 76837 C2

$-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$ і

C_1-C_{10}алкілу, C_2-C_{10}алкенілу, C_2-C_{10}алкінілу, C_3-C_{10}циклоалкілу, C_3-C_{10}циклоалкілалкілу, $-S(O)_j(C_1$-C_6алкіл), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$-арилу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу, гетероциклілалкілу, $-O(CR^4R^5)_m$-арилу, $-NR^4(CR^4R^5)_m$-арилу, $-O(CR^4R^5)_m$-гетероарилу, $-NR^4(CR^4R^5)_m$-гетероарилу, $-O(CR^4R^5)_m$-гетероциклілу і $-NR^4(CR^4R^5)_m$-гетероциклілу, де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, геторoарильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R^3 вибрана з гідрогену, трифлуорметилу і

C_1-C_{10}алкілу, C_2-C_{10}алкенілу, C_2-C_{10}алкінілу, C_3-C_{10}циклоалкілу, C_3-C_{10}циклоалкілалкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу, де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, геторoарильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO_2R"", -SO_2NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SR"", -S(O)R"", -SO_2R', -NR'R", -NR'C(O)NR"R"', -NR'C(NCN)NR"R"', -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R', R" і R"' незалежно вибрані з гідрогену, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, арилу і арилалкілу;

R"" вибрана з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, арилу і арилалкілу; або

будь-які дві з R', R", R"' або R"" можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членне карбоциклічне, гетероарильне або гетероциклічне кільце, кожне з яких, як варіант, заміщене 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу; або

R^3 і R^4 можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членне карбоциклічне, гетероарильне або гетероциклічне кільце, кожне з яких, як варіант, заміщене 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO_2R"", -SO_2NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SO_2R"", -NR'R", -NR'C(O)NR"R"', -NR'C(NCN)NR"R"', -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу; або

R^4 і R^5 незалежно є гідрогеном або C_1-C_6алкілом; або

R^4 і R^5 можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членне карбоциклічне, гетероарильне або гетероциклічне кільце, кожне з яких, як варіант, заміщене 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO_2R"", -SO_2NR'R", -C(O)R"", -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SO_2R"", -NR'R", -NR'C(O)NR"R"', -NR'C(NCN)NR"R"', -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R^6 вибрана з трифлуорметилу і

C_1-C_{10}алкілу, C_3-C_{10}циклоалкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу, де кожна алкільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO_2R"", -SO_2NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SO_2R"", -NR'R", -NR'C(O)NR"R"', -NR'C(NCN)NR"R"', -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R^7 вибрана з гідрогену і

C_1-C_{10}алкілу, C_2-C_{10}алкенілу, C_2-C_{10}алкінілу, C_3-C_{10}циклоалкілу, C_3-C_{10}циклоалкілалкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу, де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, геторoарильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SO_2R^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

W вибрана з гетероарилу, гетероциклілу, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-C(O)NR^4OR^3$, $-C(O)R^4OR^3$, $-C(O)(C_3$-C_{10}циклоалкіл), $-C(O)(C_1$-C_{10}алкіл), -C(O)(арил), -C(O)(гетероарил) і -C(O)(гетероцикліл), кожне з яких, як варіант, заміщене 1-5 групами, незалежно вибраними з

$-NR^3R^4$ $-OR^3$, $-R^2$ і

C_1-C_{10}алкілу, C_2-C_{10}алкенілу і C_2-C_{10}алкінілу, кожне з яких, як варіант, заміщене однією або двома групами, незалежно вибраними з $-NR^3R^4$ і $-OR^3$;

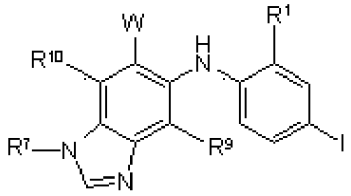
m дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і

j дорівнює 1 або 2.

2. Сполука формули (II)

UA 76837 C2

UA 76837 C2



(II)

і її фармацевтично прийнятні солі, проліки і сольвати, де:

R^1, R^9 і R^{10} незалежно вибрані з гідрогену, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, $-OR^3$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $NR^4C(O)OR^6$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$ і

C_1-C_{10}алкілу, C_2-C_{10}алкенілу, C_2-C_{10}алкінілу, C_3-C_{10}циклоалкілу, C_3-C_{10}циклоалкілалкілу, $-S(O)_j(C_1$-C_6алкіл), $-S(O)_j(CR^4R^5)_m$-арилу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу, гетероциклілалкілу, $-O(CR^4R^5)_m$-арилу, $-NR^4(CR^4R^5)_m$-арилу, $-O(CR^4R^5)_m$-гетероарилу, $-NR^4(CR^4R^5)_m$-гетероарилу, $-O(CR^4R^5)_m$-гетероциклілу і $-NR^4(CR^4R^5)_m$-гетероциклілу, де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, геторoарильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R^3 вибрана з гідрогену, трифлуорметилу і

C_1-C_{10}алкілу, C_2-C_{10}алкенілу, C_2-C_{10}алкінілу, C_3-C_{10}циклоалкілу, C_3-C_{10}циклоалкілалкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу, де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, геторoарильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO_2R"", -SO_2NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SR"", -S(O)R"", -SO_2R', -NR'R", -NR'C(O)NR"R'", -NR'C(NCN)NR"R'", -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R', R" і R'" незалежно вибрані з гідрогену, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, арилу і арилалкілу;

R"" вибрана з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, арилу і арилалкілу; або

будь-які дві з R', R", R'" або R"" можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членне карбоциклічне, гетероарильне або геторoциклільне кільце, кожне з яких, як варіант, заміщене 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу; або

R^3 і R^4 можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членне карбоциклічне, гетероарильне або геторoциклільне кільце, кожне з яких, як варіант, заміщене 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO_2R"", -SO_2NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SO_2R"", -NR'R", -NR'C(O)NR"R'", -NR'C(NCN)NR"R'", -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу; або

R^4 і R^5 незалежно є гідрогеном або C_1-C_6алкілом; або

R^4 і R^5 можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членне карбоциклічне, гетероарильне або геторoциклільне кільце, кожне з яких, як варіант, заміщене 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуор-метилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO_2R"", -SO_2NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SO_2R"", -NR'R", -NR'C(O)NR"R'", -NR'C(NCN)NR"R'", -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R^6 вибрана з трифлуорметилу і

C_1-C_{10}алкілу, C_3-C_{10}циклоалкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу, гетероциклілалкілу, де кожна алкільна, циклоалкільна, арильна, гетероалильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO_2R"", -SO_2NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SO_2R"", -NR'R", -NR'C(O)NR"R'", -NR'C(NCN)NR"R'", -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R^7 вибрана з гідрогену і

C_1-C_{10}алкілу, C_2-C_{10}алкенілу, C_2-C_{10}алкінілу, C_3-C_{10}циклоалкілу, C_3-C_{10}циклоалкілалкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу, гетероциклілалкілу, де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, $-NR^4SO_2R^6$, $-SO_2NR^3R^4$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-OC(O)R^3$, $-NR^4C(O)OR^6$, $-NR^4C(O)R^3$, $-C(O)NR^3R^4$, $-SO_2R^6$, $-NR^3R^4$, $-NR^5C(O)NR^3R^4$, $-NR^5C(NCN)NR^3R^4$, $-OR^3$, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

UA 76837 C2

UA 76837 C2

W вибрана з гетероарилу, гетероциклілу, -C(O)OR^3, -C(O)NR^{3}R^4, -C(O)NR^{4}OR^3, -C(O)R^{4}OR^3, -C(O)(C$_3$-C$_{10}$циклоалкіл), -C(O)(C$_1$-C$_{10}$алкіл), -C(O)арил, -C(O)(гетероарил) і -C(O)(гетероцикліл), кожне з яких, як варіант, заміщене 1-5 групами, незалежно вибраними з

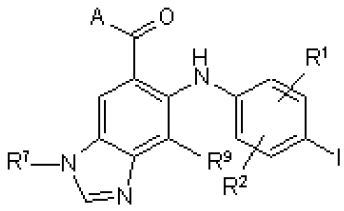
-NR^{3}R^4, -OR^3, -R^2 і

C$_1$-C$_{10}$алкілу, C$_2$-C$_{10}$алкенілу і C$_2$-C$_{10}$алкінілу, кожне з яких, як варіант, заміщене однією або двома групами, незалежно вибраними з -NR^{3}R^4 і -OR^3;

m дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і

j дорівнює 1 або 2.

3. Сполука формули (III)


(III)

і її фармацевтично прийнятні солі, проліки і сольвати, де:

R^1, R^2, і R^9 незалежно вибрані з гідрогену, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -OR^3, -C(O)R^3, -C(O)OR^3, NR^{4}C(O)OR^6, -OC(O)R^3, -NR^{4}SO$_2$R^6, -SO$_2$NR^{3}R^4, -NR^{4}C(O)R^3, -C(O)NR^{3}R^4, -NR^{5}C(O)NR^{3}R^4, -NR^{5}C(NCN)NR^{3}R^4, -NR^{3}R^4 і

C$_1$-C$_{10}$алкілу, C$_2$-C$_{10}$алкенілу, C$_2$-C$_{10}$алкінілу, C$_3$-C$_{10}$циклоалкілу, C$_3$-C$_{10}$циклоалкілалкілу, -S(O)$_j$(C$_1$-C$_6$алкіл), -S(O)$_j$(CR^{4}R^5)$_m$-арилу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу, гетероциклілалкілу, -O(CR^{4}R^5)$_m$-арилу, -NR^4(CR^{4}R^5)$_m$-арилу, -O(CR^{4}R^5)$_m$-гетероарилу, -NR^4(CR^{4}R^5)$_m$-гетероарилу, -O(CR^{4}R^5)$_m$-гетероциклілу і -NR^4(CR^{4}R^5)$_m$-гетероциклілу, де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, геторoарильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR^{4}SO$_2$R^6, -SO$_2$NR^{3}R^4, -C(O)R^3, -C(O)OR^3, -OC(O)R^3, -NR^{4}C(O)OR^6, -NR^{4}C(O)R^3, -C(O)NR^{3}R^4, -NR^{3}R^4, -NR^{5}C(O)NR^{3}R^4, -NR^{5}C(NCN)NR^{3}R^4, -OR^3, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R^3 вибрана з гідрогену, трифлуорметилу і

C$_1$-C$_{10}$алкілу, C$_1$-C$_{10}$алкенілу, C$_1$-C$_{10}$алкінілу, C$_3$-C$_{10}$циклоалкілу, C$_3$-C$_{10}$циклоалкіл-алкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу, гетероциклілалкілу, де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, геторoарильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO$_2$R"", -SO$_2$NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SR', -S(O)R"", -SO$_2$R"", -NR'R", -NR'C(O)NR"R'", -NR'C(NCN)NR"R'", -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R', R" і R'" незалежно вибрані з гідрогену, нижчого алкілу, нижчого алкенілу, арилу і арилалкілу;

R"" вибрана з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, арилу і арилалкілу; або

будь-які дві з R', R", R'" або R"" разом з атомом, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-10-членне карбоциклічне, гетероарильне або геторoциклільне кільце, кожне з яких, як варіант, заміщене 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу; або

R^3 і R^4 разом з атомом, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-10-членне карбоциклічне, гетероарильне або геторoциклільне кільце, кожне з яких, як варіант, заміщене 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO$_2$R"", -SO$_2$NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SO$_2$R"", -NR'R", -NR'C(O)NR"R'", -NR'C(NCN)NR"R'", -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу; або

R^4 і R^5 незалежно є гідрогеном або C$_1$-C$_6$алкілом, або

R^4 і R^5 можуть разом з атомом, до якого вони приєднані, утворювати 4-10-членне карбоциклічне, гетероарильне або геторoциклільне кільце, кожне з яких, як варіант, заміщене 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO$_2$R"", -SO$_2$NR'R", -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SO$_2$R"", -NR'R", -NR'C(O)NR"R'", -NR'C(NCN)NR"R'", -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R^6 вибрана з трифлуорметилу і

C$_1$-C$_{10}$алкілу, C$_3$-C$_{10}$циклоалкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу, гетероциклілалкілу, де кожна алкільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -NR'SO$_2$R"", -SO$_2$NR'R", -C(O)R',

UA 76837 C2

UA 76837 C2

-C(O)OR', -OC(O)R', -NR'C(O)OR"", -NR'C(O)R", -C(O)NR'R", -SO_2R"", -NR'R", -NR'C(O)NR"R'", -NR'C(NCN)NR"R'", -OR', арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R^7 вибрана з гідрогену і

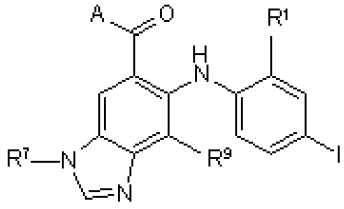
C_1-C_{10}алкілу, C_2-C_{10}алкенілу, C_2-C_{10}алкінілу, C_3-C_{10}циклоалкілу, C_3-C_{10}циклоалкілалкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, гетероциклілу, гетероциклілалкілу, де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, гетороарильна і гетероциклільна частина, як варіант, заміщена 1-5 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи -$NR^4SO_2R^6$, -$SO_2NR^3R^4$, -$C(O)R^3$, -$C(O)OR^3$, -$OC(O)R^3$, -$NR^4C(O)OR^6$, -$NR^4C(O)R^3$, -$C(O)NR^3R^4$, -SO_2R^6, -NR^3R^4, -$NR^5C(O)NR^3R^4$, -$NR^5C(NCN)NR^3R^4$, -OR^3, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

A вибрана з -$C(O)OR^3$ або -$C(O)NR^4OR^3$;

m дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; і

j дорівнює 1 або 2.

4. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що має формулу (IIIa)



(IIIa).

5. Сполука за п. 4, яка **відрізняється** тим, що у ній:

R^7 є C_1-C_{10}алкілом, C_3-C_7циклоалкілом, C_3-C_7циклоалкілалкілом, C_3-C_7гетероциклоалкілом або C_3-C_7гетероциклоалкілалкілом, кожний з яких може бути, як варіант, заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -$NR^4SO_2R^6$, -$SO_2NR^3R^4$, -$C(O)R^3$, -$C(O)OR^3$, -$OC(O)R^3$, -SO_2R^3, -$NR^4C(O)OR^6$, -$NR^4C(O)R^3$, -$C(O)NR^3R^4$, -NR^3R^4, -$NR^5C(O)NR^3R^4$, -$NR^5C(NCN)NR^3R^4$, -OR^3, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R^9 є гідрогеном або галогеном; і

R^1 є нижчим алкілом або галогеном.

6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що R^9 є флуором.

7. Сполука за п. 6, яка **відрізняється** тим, що R^1 є метилом або хлором.

8. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що A є -$C(O)NR^4OR^3$.

9. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що

R^7 є C_1-C_{10}алкілом, C_3-C_7циклоалкілом, C_3-C_7циклоалкілалкілом, C_3-C_7гетероциклоалкілом або C_3-C_7гетероциклоалкілалкілом, кожний з яких може бути, як варіант, заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи, -$NR^4SO_2R^6$, -$SO_2NR^3R^4$, -$C(O)R^3$, -$C(O)OR^3$, -$OC(O)R^3$, -SO_2R^3, -$NR^4C(O)OR^6$, -$NR^4C(O)R^3$, -$C(O)NR^3R^4$, -NR^3R^4, -$NR^5C(O)NR^3R^4$, -$NR^5C(NCN)NR^3R^4$, -OR^3, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R^9 є гідрогеном або галогеном;

R^{10} є гідрогеном і

W є -$C(O)OR^3$ або -$C(O)NR^4OR^3$.

10. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що W є -$C(O)NR^4OR^3$.

11. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що

R^7 є C_1-C_{10}алкілом, C_3-C_7циклоалкілом, C_3-C_7циклоалкілалкілом, C_3-C_7гетероциклоалкілом або C_3-C_7гетероциклоалкілалкілом, кожний з яких може бути, як варіант, заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з оксогрупи, галогену, ціаногрупи, нітрогрупи, трифлуорметилу, дифлуорметоксилу, трифлуорметоксилу, азидогрупи -$NR^4SO_2R^6$, -$SO_2NR^3R^4$, -$C(O)R^3$, -$C(O)OR^3$, -$OC(O)R^3$, -SO_2R^6, -$NR^4C(O)OR^6$, -$NR^4C(O)R^3$, -$C(O)NR^3R^4$, -NR^3R^4, -$NR^5C(O)NR^3R^4$, -$NR^5C(NCN)NR^3R^4$, -OR^3, арилу, гетероарилу, арилалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклілу і гетероциклілалкілу;

R^9 є гідрогеном або галогеном;

R^{10} є гідрогеном; і

W є -$C(O)OR^3$ або -$C(O)NR^4OR^3$.

12. Сполука за п. 11, яка **відрізняється** тим, що W є -$C(O)NR^4OR^3$.

13. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона вибрана з групи, яку складають

циклопропілметоксіамід 7-флуор-6-(4-йод-2-метилфеніламіно)-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти;

циклопропілметоксіамід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-метил-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти;

циклопропілметоксіамід

UA 76837 C2

UA 76837 C2

6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(2-метоксіетил)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти;

циклопропілметоксіамід 3-(4-хлорбутил)-6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти;

циклопропілметоксіамід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(4-морфолін-4-іл-бутил)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти;

циклопропілметоксіамід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-[4-(3-гідроксіацетидин-1-іл)-бутил]-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти;

(2-гідроксиетокси)-амід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(4-морфолін-4-іл-бутил)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти;

циклопропілметоксіамід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(2-метансульфонілетил)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти;

(2-гідроксиетокси)-амід6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(2-метансульфонілетил)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти і

циклопропілметоксіамід 6-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-7-флуор-3-(2-піридин-2-ілетил)-3Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти.

14. Композиція, яка містить сполуку, вказану в п. 1, і фармацевтично прийнятний носій.

15. Композиція, яка містить сполуку, вказану в п. 13, і фармацевтично прийнятний носій.

16. Спосіб інгібування активності МЕК у ссавців, при якому цьому ссавцю вводять ефективну кількість сполуки, вказаної в п. 1.

17. Спосіб лікування раку у ссавців, при якому цьому ссавцю вводять ефективну кількість сполуки, вказаної в п. 1.

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 9, 15.09.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 76837 C2

UA 76837 C2