



(51) МПК  
*C07D 239/48* (2006.01)  
*C07D 409/04* (2006.01)  
*C07D 405/12* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 403/12* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01)  
*A61K 31/505* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

*C07D 239/48* (2006.01); *C07D 409/04* (2006.01); *C07D 405/12* (2006.01); *C07D 401/12* (2006.01); *C07D 403/12* (2006.01); *C07D 403/04* (2006.01); *A61K 31/505* (2006.01); *A61K 31/506* (2006.01); *A61P 35/00* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015125458, 26.11.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
26.11.2013Дата регистрации:  
21.11.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
27.11.2012 SE 1251332-1;  
27.11.2012 US 61/797,022

(43) Дата публикации заявки: 11.01.2017 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 21.11.2018 Бюл. № 33

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 29.06.2015

(86) Заявка РСТ:  
SE 2013/051387 (26.11.2013)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/084778 (05.06.2014)Адрес для переписки:  
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

**СКОБИ Мартин (SE),**  
**ХЕЛЛЕДАЙ Томас (SE),**  
**КОЛМЕЙСТЕР Тобиас (SE),**  
**ЖАК Сильвэн (FR),**  
**ДЕРОЗ Матье (SE),**  
**ЖАК-КОРДОНЬЕ Мари-Каролин (SE)**

(73) Патентообладатель(и):

**ТОМАС ХЕЛЛЕДАЙС СТИФТЕЛСЕ ФЁР**  
**МЕДИСИНСК ФОРСКНИНГ (SE)**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 20110275611 A1, 10.11.2011. WO 2011100285 A1, 18.08.2011. GB 681712 A1, 29.10.1952. US 20080194577 A1, 14.08.2008 & EA 016133 B1, 28.02.2012. DATABASE REGISTRY (online) RN 634582-11-9, 06.01.2004 Retrieved from STN. RN 634195-10-1, 05.01.2004 Retrieved from STN. RN 634582-07-6, 05.01.2004 Retrieved from STN. Medina, Jesus R. et al. (см. прод.)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИН-2,4-ДИАМИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

(57) Реферат:

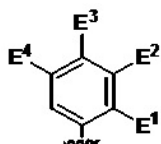
Изобретение относится к новому соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение обладает свойствами ингибитора МТН1 и может быть использовано при лечении заболеваний, опосредованных активностью МТН1, таких как рак, выбранный, например, из онкозаболеваний мягких тканей: саркомы (ангиосаркома, фибросаркома,

рабдомиосаркома, липосаркома), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; онкозаболеваний легких: бронхогенного рака (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный рак, аденокарцинома), альвеолярного (бронхиолярного) рака, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы,

хондроматозной гамартомы, мезотелиомы и др.  
В соединении формулы I



$R^1$  представляет собой гетероарил, выбранный из бензофуран-3-ила, бензотиофен-3-ила, дигидробензофуран-7-ила, индол-3-ила, индол-4-ила, индол-5-ила, изохинолин-4-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиррол-2-ила и хинолин-5-ила, где гетероарил соединен с пиримидином формулы I через атом углерода гетероарильного цикла, и этот гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Y^1$  или  $-C_{1-6}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими  $Y^2$ ; или арил, представленный



$E^3$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и  $E^1$  представляет собой  $-F$ , и  $E^2$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ ; или  $E^1$  представляет собой  $-Cl$ , и  $E^2$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ ; или  $E^1$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $E^2$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  или  $-CN$ ;  $R^2$  представляет собой водород;  $R^3$  представляет собой  $-C_{2-6}$ -алкил, в котором два соседних атома углерода могут образовывать циклопропильную группу, замещенный  $Z^1$ ; каждый  $Y^1$  независимо представляет собой галоген или  $-CN$ ; каждый  $Y^2$  независимо представляет собой галоген;  $Z^1$  представляет собой  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ , или арил,

представленный  $R^{c2}$ ,  $R^{f2}$ ,  $R^{h2}$ ,  $R^{l2}$ ,

$R^{m2}$ ,  $R^{o2}$  и  $R^{u2}$  представляют собой атомы

(56) (продолжение):

**Structure-Based Design of Potent and Selective 3-Phosphoinositide-Dependent Kinase-1 (PKD1) Inhibitors.** *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, 54(6), 1871-1895 (English). Gong, Baoqing et al. **Synthesis, SAR, and antitumor properties of diamino-C,N-diarylpyrimidine positional isomers: inhibitors of lysophosphatidic acid acyltransferase- $\beta$ .** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14 (9), 2303-2308. WO 2011056916 A1, 12.05.2011.

водорода; и  $R^{d2}$ ,  $R^{g2}$ ,  $R^{i2}$ ,  $R^{n2}$ ,  $R^{p2}$ ,  $R^{q2}$ ,  $R^{t2}$  и  $R^{v2}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или 5-10-членный гетероарил, имеющий 1-3 атома азота, один атом кислорода и/или один атом серы, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ; каждый  $W^6$  независимо представляет собой галоген,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-OR^{q3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , 5- или 6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3 гетероатома, выбранные из азота и кислорода, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , 5-10-членный гетероарил, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и/или серы, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или  $=O$ ;  $W^7$  и  $W^{11}$  представляют собой атомы водорода; каждый  $W^8$  и  $W^{10}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-OR^{q3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$  или  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ ;  $W^9$  представляет собой галоген,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ ; каждый  $R^{a3}$ ,  $R^{h3}$ ,  $R^{i3}$ ,  $R^{q3}$ ,  $R^{t3}$ ,  $R^{u3}$  и  $R^{v3}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $G^3$ ; или любые два  $R^{u3}$  и  $R^{v3}$  соединены вместе с образованием вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6-членного цикла, который необязательно содержит один гетероатом и который необязательно замещен одним или несколькими  $G^2$ ; каждый  $G^1$  и  $G^2$  независимо представляет собой галоген или  $-R^{a4}$ ;  $G^3$  представляет собой галоген; каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $-F$ ; и каждый  $m$  независимо равен 0, 1 или 2. 3 н. и 14 з.п. ф-лы, 2 ил., 458 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07D 239/48* (2006.01)  
*C07D 409/04* (2006.01)  
*C07D 405/12* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 403/12* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01)  
*A61K 31/505* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07D 239/48* (2006.01); *C07D 409/04* (2006.01); *C07D 405/12* (2006.01); *C07D 401/12* (2006.01); *C07D 403/12* (2006.01); *C07D 403/04* (2006.01); *A61K 31/505* (2006.01); *A61K 31/506* (2006.01); *A61P 35/00* (2006.01)

(21)(22) Application: 2015125458, 26.11.2013

(24) Effective date for property rights:  
26.11.2013Registration date:  
21.11.2018

Priority:

(30) Convention priority:  
27.11.2012 SE 1251332-1;  
27.11.2012 US 61/797,022

(43) Application published: 11.01.2017 Bull. № 2

(45) Date of publication: 21.11.2018 Bull. № 33

(85) Commencement of national phase: 29.06.2015

(86) PCT application:  
SE 2013/051387 (26.11.2013)(87) PCT publication:  
WO 2014/084778 (05.06.2014)Mail address:  
109012, Moskva, ul. Ilinka, 5/2, OOO "Soyuzpatent"

(72) Inventor(s):

**SKOBI Martin** (SE),  
**KHELLEDAJ Tomas** (SE),  
**KOLMEJSTER Tobias** (SE),  
**ZHAK Silven** (FR),  
**DEROZ Mate** (SE),  
**ZHAK-KORDONE Mari-Karolin** (SE)

(73) Proprietor(s):

**TOMAS KHELLEDAJS STIFTELSE FER  
MEDISINSK FORSKNING** (SE)

(54) **PYRIMIDINE-2,4-DIAMINE DERIVATIVES FOR CANCER TREATMENT**

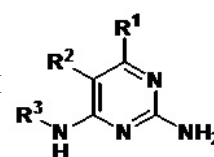
(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a novel compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Compound has the properties of an inhibitor of MTH1 and can be used in the treatment of diseases mediated by the activity of MTH1, such as cancer, selected, for example, from oncological diseases of soft tissues: sarcomas (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), myxoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma and teratoma; lung cancer diseases: bronchogenic cancer (squamous

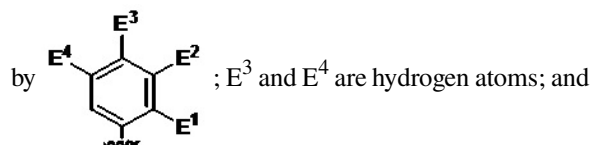
cell, undifferentiated small cell, undifferentiated large cell cancer, adenocarcinoma), alveolar (bronchiolar) cancer, bronchial adenoma, sarcoma, lymphoma, chondromatous hamartoma, mesothelioma, etc. In

compound of formula I

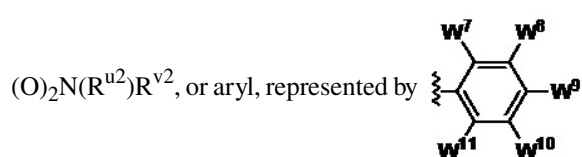
(I) R<sup>1</sup> is

heteroaryl selected from benzofuran-3-yl, benzothiophen-3-yl, dihydrobenzofuran-7-yl, indol-3-

yl, indol-4-yl, indol-5-yl, isoquinolin-4-yl, pyridine-3-yl, pyridin-4-yl, pyrrol-2-yl and quinolin-5-yl, where heteroaryl is linked to a pyrimidine of formula I through the carbon atom of the heteroaryl cycle, and this heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents selected from  $Y^1$  or  $-C_{1-6}$ -alkyl, optionally substituted with one or more  $Y^2$ ; or aryl, represented



$E^1$  represents  $-F$ , and  $E^2$  represents  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$  or  $-CF_3$ ; or  $E^1$  represents  $-Cl$ , and  $E^2$  represents  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$  or  $-CF_3$ ; or  $E^1$  represents  $-CH_3$ , and  $E^2$  represents  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  or  $-CN$ ;  $R^2$  is hydrogen;  $R^3$  represents  $-C_{2-6}$ -alkyl in which two adjacent carbon atoms can form a cyclopropyl group substituted with  $Z^1$ ; each  $Y^1$  is independently halogen or  $-CN$ ; each  $Y^2$  independently represents halogen;  $Z^1$  represents  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S$



,  $R^{c2}$ ,  $R^{f2}$ ,  $R^{h2}$ ,  $R^{l2}$ ,  $R^{m2}$ ,  $R^{o2}$  and  $R^{u2}$  are hydrogen atoms; and  $R^{d2}$ ,  $R^{g2}$ ,  $R^{i2}$ ,  $R^{n2}$ ,  $R^{p2}$ ,  $R^{q2}$ ,  $R^{t2}$  and  $R^{v2}$  is phenyl, optionally substituted with one or more substituents selected from  $W^6$ , or 5-10 membered heteroaryl having 1-3 nitrogen atoms, one oxygen atom

and/or one sulphur atom, and optionally substituted with one or more substituents selected from  $W^6$ ; every  $W^6$  independently represents halogen,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-OR^{q3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , a 5- or 6-membered heterocycloalkyl having 1-3 heteroatoms selected from nitrogen and oxygen, optionally substituted with one or more substituents selected from  $G^1$ , phenyl, optionally substituted with one or more substituents selected from  $G^2$ , 5-10-membered heteroaryl containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulphur, optionally substituted with one or more substituents selected from  $G^2$ , or  $=O$ ;  $W^7$  and  $W^{11}$  are hydrogen atoms; each  $W^8$  and  $W^{10}$  independently represents hydrogen, halogen,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-OR^{q3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$  or  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ ;  $W^9$  is a halogen,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ ; each  $R^{a3}$ ,  $R^{h3}$ ,  $R^{i3}$ ,  $R^{q3}$ ,  $R^{t3}$ ,  $R^{u3}$  and  $R^{v3}$  independently represents hydrogen or  $C_{1-6}$ -alkyl, optionally substituted with one or more  $G^3$ ; or any two  $R^{u3}$  and  $R^{v3}$  linked with the formation, together with the nitrogen atom to which they are attached, a 4-6-membered ring, which optionally contains one heteroatom and which is optionally substituted with one or more  $G^2$ ; each  $G^1$  and  $G^2$  independently represents halogen or  $-R^{a4}$ ;  $G^3$  is a halogen; each  $R^{a4}$  independently represents hydrogen,  $-C_{1-6}$ -alkyl, optionally substituted with one or more  $-F$ ; and each  $m$  is independently 0, 1, or 2.

EFFECT: pyrimidine-2,4-diamine derivatives for treating cancer are disclosed.

17 cl, 2 dwg, 458 ex

C 2 9 1 6 2 7 2 6 2 9 1 6 R U

R U 2 6 7 2 9 1 6 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новым соединениям, композициям и способам лечения рака. В частности, изобретение относится к новым соединениям, композициям и способам лечения рака через ингибирование МТН1.

5 Предпосылки создания изобретения

Описание или обсуждение опубликованного ранее документа в данном описании необязательно воспринимать как подтверждение, что документ является частью уровня техники или известным уровнем техники.

Уровень техники

10 Показано, что дисфункциональная редокс-регуляция клеточной передачи сигнала и напряжение повышенных ROS (реакционноспособные частицы кислорода) играют решающую роль в этиологии, развитии и метастазировании рака (Zhang et al., *Antioxid. Redox Signal*, 15(11), 2011: 2876-2908). ROS опосредует опухолепромотирующие свойства, такие как, например, неограниченная пролиферация, передача сигнала выживания, 15 повышенная миграция, ангиогенез. ROS образуются во время метаболизма в клетке и являются высокорекционноспособными в отношении макромолекул, таких как ДНК, белки и липиды. Воздействие ROS на нуклеиновые кислоты может создать более 20 окислительно-модифицированных нуклеотидов, из которых наиболее распространенным является 8-оксо-7,8-дигидроксигуанин (8-оксо-dG). 8-оксо-dG играет основную роль в 20 мутагенезе (Sekiguchi and Tsuzuki, *Oncogene*, 21(58), 2002: 8895-906). Для того, чтобы защитить самих себя от канцерогенного действия, клетки млекопитающих вооружаются набором репаративных ферментов для удаления окисленных нуклеотидов для того, чтобы сохранить целостность генома. Одним из таких защитных ферментов является МТН1 (MutT гомолог 1,8-оксо-dGTPase, NUDT1). Представляет интерес, что МТН1 25 положительно регулируется при различных формах рака, что предполагает, что раковые клетки зависят от функции МТН1 для выживания повышенного повреждения ДНК (Human Proteinatias, Koketsu et al., *Hepatogastroenterology*, 51(57), 2004: 638-41). Подавление уровня и активности МТН1 путем использования технологии РНКи ведет к уменьшенному выживанию раковых клеток, преждевременному физиологическому старению и разрушает цепь ДНК (Rai et al., *PNAS*, 106(1), 2009: 169-174; Helleday et al., 30 неопубликованные данные). Представляет интерес, что онкозаболевания легких, которые спонтанно образуются у мышей OGG-1-, предотвращаются в кроссах с мышами МТН1-1-, что наводит на мысль, что МТН1 требуется для выживания клеток онкозаболеваний легких (Sakumi et al., *Cancer Res.*, 63, 2003: 902). Авторы наблюдали, 35 что даун-регуляция уровней белка МТН1 в опухолях рака толстой кишки человека на мышинной модели с ксенотрансплантатом уменьшает рост опухоли и существенно сжимает опухоль (Helleday et al., неопубликованные данные). В опухолевых клетках уменьшение способности устранять окисленные dNTP путем ингибирования активности МТН1 будет уменьшать выживание раковых клеток и, следовательно, станет 40 перспективной новой противораковой терапией или как монотерапия при формах рака с высокими уровнями оксидативного стресса и/или в комбинации с радиотерапией и химиотерапевтическими лекарственными средствами.

Недостатки и осложнения существующего лечения

Существующее лечение рака не является эффективным для всех пациентов с 45 диагностированным заболеванием, включая также большую долю пациентов, которые испытывают вредное действие от лечения существующими способами лечения или у которых со временем развивается резистентность к применяемой терапии.

Уровень техники

В работе Engelhardt, H. et al., Journal of Medicinal Chemistry (2013), 56(11), 4264-4276, и заявке на патент США 2010/0016344 раскрываются некоторые 6-арил-2,4-диаминопиримидины с дополнительной пиримидиновой группой как модуляторы гистаминовых H<sub>4</sub> рецепторов. Утверждается, что соединения применимы в случае различных болезней, включая боль при раке, но их применение при лечении рака как такового не обсуждается и не предполагается.

В поданной в Международное патентное ведомство заявке WO 2013/066839 раскрываются 6-(3-пиридил)-2,4-диаминопиримидины как ингибиторы HDAC. Однако заместитель в 4-аминогруппе содержит, как необходимое условие, 5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол-3-ильную группу.

2,4-Диаминопиримидины, замещенные в положении 6 3-аминоиндазолами, описываются в поданной в Международное патентное ведомство заявке WO 2010/059658. Хотя также упоминаются индазолы без аминогрупп, из примеров очевидно, что для активности требуется заместитель 3-амино в индазоле. В том же документе также описываются 2,4-диаминопиримидины, замещенные в положении 6 3-циано-2-фторфенильной группой. Однако такие соединения являются только предшественниками 3-аминоиндазолов, упомянутых выше, и в документе не раскрывается и не предполагается, что они обладают какой-либо противораковой активностью.

В поданной в Международное патентное ведомство заявке WO 2006/078886 описываются 2,4-диаминопиримидины, замещенные в положении 6 арильной группой, как модуляторы wnt. 4-Арильная группа лишена любых заместителей или должна быть замещена в положении 3 метокси. В документе не раскрываются или не предполагаются соединения с каким-либо другим заместителем-образцом, не упоминается и не предполагается применение таких соединений при лечении рака. Более того, во всех примерах 4-аминогруппа пиримидина замещена или 1,3-бензодиоксол-5-илметилом или 4-гидроксифенетилом. В нескольких научных публикациях описывается применение одного из соединений (N<sup>4</sup>-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-6-(3-метоксифенил)-2,4-пиримидинамина) в качестве инструмента для исследования пути wnt.

В поданной в Международное патентное ведомство заявке WO 86/04583 описываются азиридинилзамещенные противоопухолевые соединения. Имеется только одно соединение, которое имеет как 6-арильный заместитель, так и 4-N-алкильную группу, присоединенную к 2-аминопиримидиновой основе. Соединение кроме азиридинильной группы содержит фтор в положении 5 пиримидинового цикла. Подразумевается, что как азиридинил, так и фтор являются важными для активности, и нет каких-либо предположений, что противоопухолевую активность можно получить, по меньшей мере, без одного из указанных заместителей.

В заявке на патент Великобритании GB 681712 описываются 2,4-диаминопиримидины, замещенные в положении 6 арильной группой, для применения при лечении рака, но только в одном примере арил представляет собой фенил, и 4-аминогруппа замещена алкилом. В этом соединении фенил является незамещенным, и алкил представляет собой метил. В данном документе не раскрываются соединения, в которых 6-фенил может быть замещен в параположении иными группами, чем хлор или нитро, что 6-фенил может содержать более одного заместителя или что 4-алкиламиногруппа является более крупной, чем метил, или может содержать заместители.

В двух публикация Н. Junjappa (Indian Journal Chemistry (1985), 24В 466; Synthesis (1980), 748) описывается синтез некоторых 2-амино-4-(N-алкиламино)-6-арилпиримидинов. В публикациях не упоминается или не предполагается применение синтезированных соединений при лечении рака.

Существует множество 2-амино-4-(N-алкиламино)-6-арилпиримидинов, которые являются или которые в определенный момент становятся коммерчески доступными, но которые не имеют какого-либо приписанного им фармацевтического применения, ни любого другого применения, относящегося к ним.

5 Ингибиторы МТН1 описаны в Streib M. et al., *Angewandte Chemie, Int.*, Ed. (2013), Vol. 52. Соединения являются металлоорганическими и не являются 2-амино-4-(N-алкиламино)-6-арилпиримидинами.

Сущность изобретения

10 Хотя поиск онкогенов и разработка новых способов противоракового лечения и диагностики увеличивают продолжительность жизни больных раком, в медицине все еще существует высокая потребность в более эффективных и менее токсичных средствах лечения, например, рака молочной железы, лейкоза, рака толстой кишки или легких. Предварительные данные авторов предполагают, что ингибиторы МТН1 имеют потенциал быть весьма эффективными против форм рака с дисфункциональным редокс-статусом при минимальном общем токсическом действии. Ингибирование МТН1 также может быть подходящей дополнительной терапией, используемой в сочетании с радиотерапией или другими химиотерапевтическими подходами.

Настоящее изобретение способствует предоставлению новых способов лечения рака, которых можно достичь путем ингибирования МТН1.

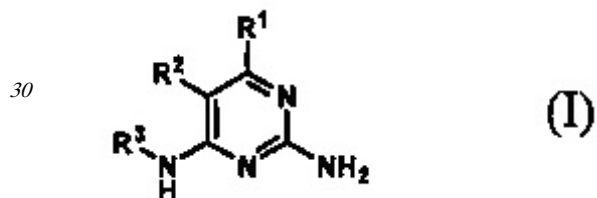
20 Краткое описание чертежей

Фигура 1. Действие на выживание клеток после истощения миРНК МТН1 в различных линиях раковых и здоровых клеток человека.

Фигура 2. Ингибитор МТН1 уменьшает выживание клеток в различных линиях раковых клеток с меньшим воздействием на здоровые иммортализованные клетки (VH10 и VJ hTERT).

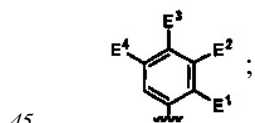
25 Осуществление изобретения

Изобретение относится к соединению формулы I



35 для применения при лечении рака, при этом в указанной формуле

R<sup>1</sup> представляет собой гетероарил, соединенный с пиримидином формулы I через атом углерода гетероарильного цикла, при этом гетероарильный цикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из Y<sup>1</sup>, -C<sub>1-6</sub>-алкила, 40 необязательно замещенного одним или несколькими Y<sup>2</sup>, и гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими Y<sup>3</sup>; или арил, представленный



E<sup>1</sup> представляет собой водород, Y<sup>1a</sup>, -C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими Y<sup>2</sup>, или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или

несколькими  $Y^3$ ;

$E^2$  представляет собой водород,  $Y^{1b}$ ,  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Y^2$ , или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Y^3$ ;

каждый из  $E^3$  и  $E^4$  представляет собой независимо водород,  $Y^1$ ,  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Y^2$ , или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Y^3$ ;

$R^2$  представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $-C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^1$ , или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^2$ ;

$R^3$  представляет собой  $-C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^1$ , или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^2$ ; или

$R^2$  и  $R^3$  соединяются вместе с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-8-членного неароматического цикла, при этом соединительное звено, образованное  $R^2$  и  $R^3$ , необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Z^3$  и  $-C_{1-9}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими  $Z^4$ ;

каждый  $Y^1$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)N(R^b)R^c$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-N(R^e)R^f$ ,  $-N(R^g)C(O)R^h$ ,  $-N(R^i)C(O)OR^j$ ,  $-N(R^k)C(O)N(R^l)R^m$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^n)S(O)_2R^o$ ,  $-OR^p$ ,  $-OC(O)R^q$ ,  $-OS(O)_2R^r$ ,  $-S(O)_mR^s$ ,  $-S(O)_2N(R^t)R^u$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ;

$Y^{1a}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)N(R^b)R^c$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-N(R^e)R^f$ ,  $-N(R^g)C(O)R^h$ ,  $-N(R^i)C(O)OR^j$ ,  $-N(R^k)C(O)N(R^l)R^m$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^n)S(O)_2R^o$ ,  $-OR^{px}$ ,  $-OC(O)R^q$ ,  $-OS(O)_2R^r$ ,  $-S(O)_mR^s$ ,  $-S(O)_2N(R^t)R^u$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ;

$Y^{1b}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)N(R^b)R^c$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-N(R^e)R^f$ ,  $-N(R^g)C(O)R^h$ ,  $-N(R^i)C(O)OR^j$ ,  $-N(R^k)C(O)N(R^l)R^m$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^n)S(O)_2R^o$ ,  $-OR^{py}$ ,  $-OC(O)R^q$ ,  $-OS(O)_2R^r$ ,  $-S(O)_mR^s$ ,  $-S(O)_2N(R^t)R^u$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним



или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ;

каждый  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^g, R^h, R^i, R^k, R^l, R^m, R^n, R^p, R^q, R^s, R^t$  и  $R^u$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ; или

любые два  $R^b$  и  $R^c, R^e$  и  $R^f, R^l$  и  $R^m$  и/или  $R^t$  and  $R^u$  соединены вместе с образованием вместе в атоме азота, к которому они присоединены, 3-8-членного моноциклического или бициклического цикла, который необязательно содержит один или два других гетероатома, и который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2, -C_{1-3}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , и =O;

каждый  $R^f, R^j, R^o, R^r$  и  $R^{px}$  независимо представляет собой  $-C^{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ;

$R^{py}$  представляет собой водород,  $-C_{2-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ;

каждый  $Y^2$  независимо представляет собой галоген,  $-CN, -C(O)R^{b1}, -C(O)N(R^{c1})R^{d1}, -C(O)OR^{e1}, -N(R^{f1})R^{g1}, -N(R^{h1})C(O)R^{i1}, -N(R^{j1})C(O)OR^{k1}, -N(R^{l1})C(O)N(R^{m1})R^{n1}, -N(R^{o1})S(O)_2R^{p1}, -OR^{q1}, -OC(O)R^{r1}, -OS(O)_2R^{s1}, -S(O)_mR^{t1}, -S(O)_2N(R^{u1})R^{v1}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , или =O;

каждый  $Y^3$  независимо представляет собой галоген,  $-R^{a1}, -CN, -C(O)R^{b1}, -C(O)N(R^{c1})R^{d1}, -C(O)OR^{e1}, -N(R^{f1})R^{g1}, -N(R^{h1})C(O)R^{i1}, -N(R^{j1})C(O)OR^{k1}, -N(R^{l1})C(O)N(R^{m1})R^{n1}$ ,

$-N(R^{o1})S(O)_2R^{p1}$ ,  $-OR^{q1}$ ,  $-OC(O)R^{r1}$ ,  $-OS(O)_2R^{s1}$ ,  $-S(O)_mR^{t1}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u1})R^{v1}$ ,

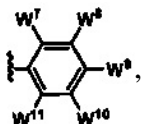
гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , или =O;

каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$ ,  $R^{d1}$ ,  $R^{e1}$ ,  $R^{f1}$ ,  $R^{h1}$ ,  $R^{i1}$ ,  $R^{j1}$ ,  $R^{l1}$ ,  $R^{m1}$ ,  $R^{n1}$ ,  $R^{o1}$ ,  $R^{q1}$ ,  $R^{r1}$ ,  $R^{t1}$ ,  $R^{u1}$  и  $R^{v1}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ; или

любые два  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$ ,  $R^{f1}$  и  $R^{g1}$ ,  $R^{m1}$  и  $R^{n1}$  и/или  $R^{u1}$  и  $R^{v1}$  соединены вместе с образованием вместе в атоме азота, к которому они присоединены, 3-8-членного моноциклического или бициклического цикла, который необязательно содержит один или два гетероатома, и который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ ,  $C_{1-3}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , и =O;

каждый  $R^{g1}$ ,  $R^{k1}$ ,  $R^{p1}$  и  $R^{s1}$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ,

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b2}$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-C(O)OR^{e2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-OC(O)R^{r2}$ ,  $-OS(O)_2R^{s2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, представленный



гетероарил, имеющий 1-3 атома азота, один атом кислорода и/или один атом серы, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или =O;

каждый  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-R^{a2}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b2}$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-C(O)OR^{e2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-OC(O)R^{r2}$ ,  $-OS(O)_2R^{s2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ ,

гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним

или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ;

каждый  $Z^4$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b2}$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-C(O)OR^{e2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-OC(O)R^{r2}$ ,  $-OS(O)_2R^{s2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или  $=O$ ;

каждый  $R^{a2}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{c2}$ ,  $R^{d2}$ ,  $R^{e2}$ ,  $R^{f2}$ ,  $R^{h2}$ ,  $R^{i2}$ ,  $R^{j2}$ ,  $R^{l2}$ ,  $R^{m2}$ ,  $R^{n2}$ ,  $R^{o2}$ ,  $R^{r2}$ ,  $R^{t2}$ ,  $R^{u2}$  и  $R^{v2}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^4$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ; или

любые два  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$ ,  $R^{f2}$  и  $R^{g2}$ ,  $R^{m2}$  и  $R^{n2}$  и/или  $R^{u2}$  и  $R^{v2}$  соединены вместе с образованием вместе в атоме азота, к которому они присоединены, 3-8-членного моноциклического или бициклического цикла, который необязательно содержит один или два гетероатома, и который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ ,  $C_{1-3}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^4$ , и  $=O$ ;

каждый  $R^{g2}$ ,  $R^{k2}$ ,  $R^{p2}$ ,  $R^{q2}$  и  $R^{s2}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^4$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ;

каждый  $W^1$  и  $W^4$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3}$ ,  $-OC(O)R^{r3}$ ,  $-OS(O)_2R^{s3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или  $=O$ ;

каждый  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^5$  и  $W^6$  независимо представляет собой галоген,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b3}$ ,  $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ ,  $-C(O)OR^{e3}$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3}$ ,  $-OC(O)R^{r3}$ ,  $-OS(O)_2R^{s3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или =O;

каждый  $W^7$ ,  $W^8$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b3}$ ,  $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ ,  $-C(O)OR^{e3}$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3}$ ,  $-OC(O)R^{r3}$ ,  $-OS(O)_2R^{s3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ ;

$W^9$  представляет собой водород, галоген,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b3}$ ,  $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ ,  $-C(O)OR^{e3}$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3x}$ ,  $-OC(O)R^{r3}$ ,  $-OS(O)_2R^{s3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ ;

каждый  $R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$ ,  $R^{d3}$ ,  $R^{e3}$ ,  $R^{f3}$ ,  $R^{h3}$ ,  $R^{i3}$ ,  $R^{j3}$ ,  $R^{l3}$ ,  $R^{m3}$ ,  $R^{n3}$ ,  $R^{o3}$ ,  $R^{q3}$ ,  $R^{r3}$ ,  $R^{t3}$ ,  $R^{u3}$  и  $R^{v3}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $G^3$ ; или

любые два  $R^{c3}$  и  $R^{d3}$ ,  $R^{f3}$  и  $R^{g3}$ ,  $R^{m3}$  и  $R^{n3}$  и/или  $R^{u3}$  и  $R^{v3}$  соединены вместе с образованием вместе в атоме азота, к которому они присоединены, 4-6-членного цикла, который необязательно содержит один гетероатом и который необязательно замещен одним или несколькими  $G^2$ ;

каждый  $R^{g3}$ ,  $R^{k3}$ ,  $R^{p3}$ ,  $R^{q3}$  и  $R^{s3}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $G^3$ ;

$R^{g3x}$  представляет собой  $C_{2-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $G^3$ ;

каждый  $G^1$  и  $G^2$  независимо представляет собой галоген,  $-R^{a4}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b4}$ ,  $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$ ,  $-C(O)OR^{e4}$ ,  $-N(R^{f4})R^{g4}$ ,  $-N(R^{h4})C(O)R^{i4}$ ,  $-N(R^{j4})C(O)OR^{k4}$ ,  $-N(R^{l4})C(O)N(R^{m4})R^{n4}$ ,  $-N(R^{o4})S(O)_2R^{p4}$ ,  $-OR^{q4}$ ,  $-OC(O)R^{r4}$ ,  $-OS(O)_2R^{s4}$ ,  $-S(O)_mR^{t4}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u4})R^{v4}$  или =O;

$G^3$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b4}$ ,  $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$ ,  $-C(O)OR^{e4}$ ,  $-N(R^{f4})R^{g4}$ ,

$-N(R^{h4})C(O)R^{i4}$ ,  $-N(R^{j4})C(O)OR^{k4}$ ,  $-N(R^{l4})C(O)N(R^{m4})R^{n4}$ ,  $-N(R^{o4})S(O)_2R^{p4}$ ,  $-OR^{q4}$ ,  $-OC(O)R^{r4}$ ,  $-OS(O)_2R^{s4}$ ,  $-S(O)_mR^{t4}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u4})R^{v4}$  или  $=O$ ;

каждый  $R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$ ,  $R^{d4}$ ,  $R^{e4}$ ,  $R^{f4}$ ,  $R^{h4}$ ,  $R^{i4}$ ,  $R^{j4}$ ,  $R^{l4}$ ,  $R^{m4}$ ,  $R^{n4}$ ,  $R^{o4}$ ,  $R^{q4}$ ,  $R^{r4}$ ,  $R^{t4}$ ,  $R^{u4}$  и  $R^{v4}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими -F; или

любые два  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$ ,  $R^{f4}$  и  $R^{g4}$ ,  $R^{m4}$  и  $R^{n4}$  и/или  $R^{u4}$  и  $R^{v4}$  соединены вместе с образованием вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3-6-членного цикла, который необязательно замещен одним или несколькими -F,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$  или  $=O$ ;

каждый  $R^{g4}$ ,  $R^{k4}$ ,  $R^{p4}$  и  $R^{s4}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими -F;

каждый  $m$  независимо равен 0, 1 или 2;

при условии, что соединение формулы I не представляет собой

6-(3-пиридинил)- $N^4$ -[[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]метил]-2,4-пиримидиндиамин,

6-(3-пиридинил)- $N^4$ -[[5-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-пиридинил]метил]-2,4-пиримидиндиамин,

6-(3-пиридинил)- $N^4$ -[[5-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-пиримидинил]метил]-2,4-пиримидиндиамин или

$N^4$ -[2-(1-азиридинил)этил]-5-фтор-6-фенил-2,4-пиримидиндиамин;

или его фармацевтически приемлемой соли;

и указанные соединения в данном описании могут называться «соединениями по изобретению».

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Такие соли могут быть образованы обычными способами, например, взаимодействием формы свободной кислоты или свободного основания соединения формулы I с одним или несколькими эквивалентами соответствующих кислоты или основания, необязательно, в растворителе или в среде, в которой соль нерастворима, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с использованием стандартных методов (например, в вакууме, сушкой вымораживанием или фильтрацией). Соли также можно получить путем обмена противоиона соединения по изобретению в форме соли на другой противоион, например, с использованием подходящей ионообменной смолы. Во избежание сомнений сольваты также включены в объем изобретения.

Соединения по изобретению могут содержать двойные связи и, таким образом, могут существовать в виде геометрических изомеров E (entgegen) и Z (zusammen) около каждой отдельной двойной связи. Все такие изомеры и их смеси включены в объем изобретения.

Соединения по изобретению также могут показывать таутомерию. Все таутомерные формы и их смеси включены в объем изобретения.

Соединения по изобретению также могут содержать один или больше асимметричных атомов углерода и поэтому могут показывать оптическую изомерию и/или диастереоизомерию. Диастереоизомеры можно разделить с использованием обычных методов, например, хроматографии или фракционной кристаллизации. Различные стереоизомеры можно выделить, разделяя рацемическую или другую смесь соединений

с использованием обычных методов, например, фракционной кристаллизации или ВЭЖХ. С другой стороны, желательные оптические изомеры можно получить взаимодействием соответствующих оптически активных исходных материалов в условиях, которые не вызывают рацемизации или эпимеризации (т.е. методом «хирального пула»), путем взаимодействия исходного материала с «хиральным вспомогательным веществом», которое впоследствии можно удалить на подходящей стадии путем дериватизации (т.е. расщепления, включая динамическое расщепление), например, гомохиральной кислотой с последующим разделением диастереомерных производных обычными способами, такими как хроматография, или взаимодействием с соответствующим хиральным реагентом или хиральным катализатором, все в условиях, известных специалисту. Все стереоизомеры и их смеси включены в объем изобретения.

Если не указано иное,  $C_{1-q}$ -алкильные группы (где  $q$  является верхним пределом интервала), определенные в данном описании, могут быть линейными или, когда имеется достаточное число (т.е. минимум два или три в соответствующем случае) атомов углерода, разветвленными и/или циклическими (с образованием, таким образом,  $C_{3-q}$ -циклоалкильной группы). Когда имеется достаточное число (т.е. минимум четыре) атомов углерода, такие группы также могут быть частично циклическими. Такие алкильные группы также могут быть насыщенными или, когда имеется достаточное число (т.е. минимум два) атомов углерода, ненасыщенными (с образованием, например,  $C_{2-q}$ -алкенильной или  $C_{2-q}$ -алкинильной группы).

Если не указано иное,  $C_{1-q}$ -алкиленовые группы (где  $q$  является верхним пределом интервала), определенные в данном описании, могут быть (подобно определению  $C_{1-q}$ -алкила) линейными или, когда имеется достаточное число (т.е. минимум два или три в соответствующем случае) атомов углерода, разветвленными и/или циклическими (с образованием, таким образом,  $C_{3-q}$ -циклоалкиленовой группы). Когда имеется достаточное число (т.е. минимум четыре) атомов углерода, такие группы также могут быть частично циклическими. Такие алкиленовые группы также могут быть насыщенными или, когда имеется достаточное число (т.е. минимум два) атомов углерода, ненасыщенными (с образованием, например,  $C_{2-q}$ -алкениленовой или  $C_{2-q}$ -алкиниленовой группы). Определенные алкиленовые группы, которые могут упоминаться, включают группы, которые являются линейными и насыщенными.

Термин «галоген», используемый в данном описании, включает фтор, хлор, бром и иод (например, фтор и хлор).

Гетероциклоалкильные группы, которые могут упоминаться, включают неароматические моноциклические и бициклические гетероциклоалкильные группы (которые также могут быть мостиковыми), в которых, по меньшей мере, один (например, один-четыре) из атомов в циклической системе является иным, чем атом углерода (т.е. гетероатомом), и в которых общее число атомов в циклической системе составляет от трех до двенадцати (например, от пяти до десяти, и наиболее предпочтительно, от трех до восьми, например, 5-6-членную гетероциклоалкильную группу). Кроме того, такие гетероциклоалкильные группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, содержащими одну или больше двойных связей и/или тройных связей, с образованием, например,  $C_{2-q}$ - (например,  $C_{4-q}$ -) гетероциклоалкенильной (где  $q$  является верхним пределом интервала) или  $C_{7-q}$ -гетероциклоалкинильной группы.

$C_{2-q}$ -Гетероциклоалкильные группы, которые могут упоминаться, включают 7-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил,

8-азабицикло[3.2.1]октанил, азиридирил, азетидинил, дигидропиранил, дигидропиридил, дигидропирролил (включая 2,5-дигидропирролил), диоксоланил (включая 1,3-диоксоланил), диоксанил (включая 1,3-диоксанил и 1,4-диоксанил), дитианил (включая 1,4-дитианил), дитиоланил (включая 1,3-дитиоланил), имидазолидинил, имидазолинил, морфолинил, 7-оксабицикло[2.2.1]гептанил, 6-оксабицикло[3.2.1]октанил, оксетанил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолидинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, сульфоланил, 3-сульфоленил, тетрагидропиранил, тетрагидрофурил, тетрагидропиридил (такой как 1,2,3,4-тетрагидропиридил и 1,2,3,6-тетрагидропиридил), тиетанил, тииранил, тиоланил, тиоморфолинил, тритианил (включая 1,3,5-тритианил), тропанил и т.п. Заместители в гетероциклоалкильных группах могут, в соответствующем случае, располагаться у любого атома в циклической системе, включая гетероатом. Кроме того, в случае, когда заместитель представляет собой другое циклическое соединение, тогда циклическое соединение может присоединяться через один атом в гетероциклоалкильной группе с образованием так называемого «спиро»-соединения. Место присоединения гетероциклоалкильных групп может находиться у любого атома в циклической системе, включая (в соответствующем случае) гетероатом (такой как атом азота) или атом в любом конденсированном карбоцикле, который может присутствовать как часть циклической системы. Гетероциклоалкильные группы также могут находиться в N- или S-окисленной форме. При каждом упоминании в данном описании гетероциклоалкильная группа предпочтительно представляет собой 3-8-членную гетероциклоалкильную группу (например, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу).

Термин «арил», когда используется в данном описании, включает C<sub>6-14</sub>- (например, C<sub>6-10</sub>-)ароматические группы. Такие группы могут быть моноциклическими или бициклическими, и когда являются бициклическими, могут быть ароматическими полностью или частично. C<sub>6-10</sub>-Арильные группы, которые можно упомянуть, включают фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, инданил и т.п. (например, фенил, нафтил и т.п.). Во избежание сомнений местом присоединения заместителей в арильных группах может быть любой атом углерода циклической системы.

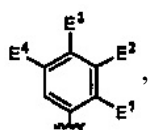
Термин «гетероарил», когда используется в данном описании, включает 5-10-членные гетероароматические группы, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из атомов кислорода, азота и/или серы. Такие гетероарильные группы могут включать один или два цикла, из которых, по меньшей мере, один является ароматическим. Заместители в гетероарильных/гетероароматических группах могут, в соответствующем случае, располагаться у любого атома в циклической системе, включая гетероатом. Местом присоединения гетероарильных/гетероароматических групп может быть любой атом в циклической системе, включая (в соответствующем случае) гетероатом. Бициклические гетероарильные/гетероароматические группы могут включать бензольный цикл, конденсированный с одним или несколькими другими ароматическими или неароматическими гетероциклами, в таких случаях местом присоединения полициклической гетероарильной/гетероароматической группы может быть любой цикл, включая бензольный цикл гетероарильной/гетероароматической или гетероциклоалкильной группы. Примеры гетероарильных/гетероароматических групп, которые можно упомянуть, включают пиридинил, пирролил, фуранил, тиофенил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, имидазопиримидинил, пиримидинил, индолил, азаиндолил, пиразинил, индазолил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил,

бензофуранил, бензотиофенил, бензоимидазолил, бензоксазолил, бензотиазолил и бензотриазолил. Оксиды гетероарильных/гетероароматических групп также входят в объем изобретения (например, N-оксиды). Как указывалось выше, гетероарил включает полициклические (например, бициклические) группы, в которых один цикл является ароматическим (а другой может быть, а может и не быть ароматическим). Поэтому другие гетероарильные группы, которые можно упомянуть, включают, например, бензо [1,3]диоксолил, бензо[1,4]диоксинил, индолинил, 5Н,6Н,7Н-пирроло[1,2-*b*]пиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил и подобные группы.

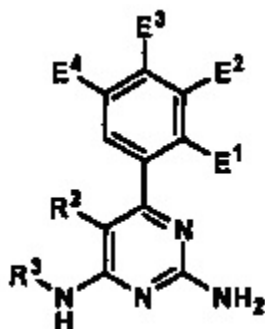
Гетероатомы, которые можно упомянуть, включают атомы фосфора, кремния, бора и, предпочтительно, кислорода, азота и серы.

Во избежание сомнений в случаях, в которых в соединении имеется идентичность двух или большего числа заместителей, соответствующие заместители не зависят друг от друга.

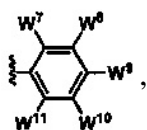
Во избежание сомнений, когда  $R^1$  определяется как



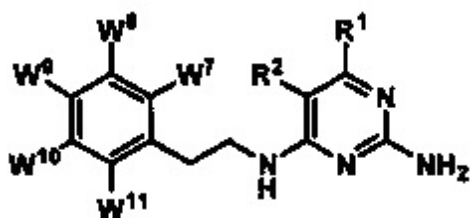
он соединяется с остальной частью формулы I связью, прерываемой волнистой линией, и формула I может быть представлена в виде



Подобным образом, когда  $R^3$  представляет собой  $-C_{1-12}$ -алкил, замещенный  $Z^1$ , и  $Z^1$  представлен



тогда, если, например,  $R^3$  представляет собой  $C_2$ -алкил, тогда формула I может быть представлена в виде



Настоящее изобретение также охватывает меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, которые идентичны описанным в данном описании соединениям, но фактически один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового



числа, обычно обнаруживаемых в природе (или наиболее распространенных из обнаруживаемых в природе). Все изотопы любого определенного атома или элемента, описанные в данном описании, рассматриваются в объеме соединений по изобретению. Следовательно, соединения по изобретению также включают дейтерированные соединения, т.е. в которых один или несколько атомов водорода заменены изотопом водорода дейтерием.

Все отдельные особенности (например, предпочтительные особенности), упомянутые в данном описании, могут рассматриваться по отдельности или в комбинации с любой другой особенностью (включая предпочтительные особенности), упомянутой в данном описании (следовательно, предпочтительные особенности могут рассматриваться в сочетании с другими предпочтительными особенностями или независимо от них).

Специалисту будет понятно, что соединения по изобретению, которые являются предметом данного изобретения, включают соединения, которые являются устойчивыми. Иными словами, соединения по изобретению включают соединения, которые являются достаточно стойкими для того, чтобы сохраниться при выделении из, например, реакционной смеси до применимой степени чистоты.

Отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

$R^2$  представляет собой водород или  $-C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^1$ ;

и

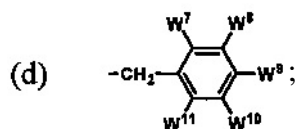
$R^3$  представляет собой  $-C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^1$ , или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^2$ .

Например, соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $R^2$  представляет собой метил или, предпочтительно, водород, и  $R^3$  представляет собой

(a)  $-C_{1-12}$ -алкил (например,  $-C_{1-6}$ -алкил), необязательно замещенный двумя или, предпочтительно, одним  $Z^1$ , или

(b)  $-C_{2-6}$ -алкил, необязательно замещенный двумя или, предпочтительно, одним  $Z^1$ , или гетероциклоалкил, необязательно замещенный двумя или, предпочтительно, одним  $Z^2$ ; или

(c)  $-C_{1-2}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $-F$ ; или



(e)  $-C_{1-12}$ -алкил (например,  $-C_{1-6}$ -алкил), замещенный гетероарилом с 1-3 атомами азота, одним атомом кислорода и/или одним атомом серы, и который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ; или

(f)  $-C_{3-6}$ -алкил или гетероциклоалкил, выбранный из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклопропилметила, циклобутилметила, циклопентилметила, циклопропилэтила, циклобутилэтила, циклопропилпропила,

оксетанила, тетрагидрофурила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила или морфолинила, при этом  $C_{3-6}$ -алкил необязательно замещен двумя или, предпочтительно, одним  $Z^1$ , и гетероциклоалкил необязательно

5 замещен двумя или, предпочтительно, одним  $Z^2$ .

Отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

$R^2$  и  $R^3$  соединены вместе с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-8-членного неароматического цикла, при этом соединительное звено, образованное  $R^2$  и  $R^3$ , необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Z^3$  или  $-C_{1-9}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими  $Z^4$ .

15 Например, соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $R^2$  и  $R^3$  соединены вместе с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членного неароматического цикла, при этом неароматический цикл является

(a) незамещенным или

20 (b) замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Z^3$ ; или

(c) замещен  $-C_{1-9}$ -алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими  $Z^4$ ;

или

(d) замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Z^3$ , и замещен  $C_{1-9}$ -алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими  $Z^4$ .

Отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

$E^1$  представляет собой  $Y^{1a}$  или  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Y^2$ , и, по меньшей мере, один из  $E^2$ ,  $E^3$  и  $E^4$  представляет собой  $Y^{1b}$  или  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Y^2$ .

Предпочтительные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

35  $E^1$  представляет собой  $Y^{1a}$  или  $C_{1-3}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Y^2$ , и, по меньшей мере, один из  $E^2$  и  $E^4$  представляет собой  $Y^{1b}$  или  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Y^2$ .

Отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $R^1$  представляет собой гетероарил.

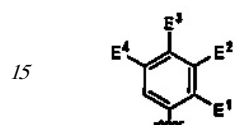
Предпочтительные соединения формулы I, в которых  $R^1$  представляет собой гетероарил, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $R^1$  представляет собой бензофуранил, бензотиофенил, дигидробензофуранил, индазол, индолил, изохинолинил, изоксазолил, пиридинил, пирролил и хинолинил.

Особенно предпочтительными соединениями формулы I, в которых  $R^1$  представляет собой гетероарил, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $R^1$

представляет собой бензофуран-3-ил, бензотиофен-3-ил, дигидробензофуран-7-ил, индол-3-ил, индол-4-ил, индол-5-ил, изохинолин-4-ил, изоксазол-4-ил, пиридин-3-ил, пиррол-2-ил и хинолин-5-ил.

Например, соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых R<sup>1</sup> представляет собой индолил, например, индол-3-ил, индол-4-ил или индол-5-ил, где индолил необязательно замещен по атому азота -S(O)<sub>2</sub>Ar<sup>X</sup>, где Ar<sup>X</sup> представляет собой арил или гетероарил, предпочтительно, необязательно замещенный фенил, например, незамещенный фенил или фенил, замещенный в положении 4 -F, -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>.

Отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых R<sup>1</sup> представлен



где

E<sup>2</sup>, E<sup>3</sup> и E<sup>4</sup> представляют собой атомы водорода, и

20 E<sup>1</sup> представляет собой водород или, предпочтительнее, -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, CN или -OCH<sub>3</sub>; или

E<sup>1</sup>, E<sup>3</sup> и E<sup>4</sup> представляют собой атомы водорода, и

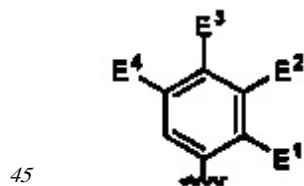
25 E<sup>2</sup> представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH=CHC(O)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CN, -CH<sub>2</sub>N(H)C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)N(H)(4-метилфенил), -N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, -N(H)C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -N(H)C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -N(H)C(O)CH=CHPh, -N(H)C(O)C≡CH, -N(H)C(O)(2-гидроксифенил), -N(H)C(O)(6-гидроксипирид-2-ил), -N(H)C(O)(5-хлор-2-гидроксифенил), -N(H)C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)(1-пирролидинил), -N(H)C(O)CH<sub>2</sub>(OH), -N(H)C(O)CH(OH)Ph, -N

30 (H)C(O)C(O)CH<sub>3</sub>, -N(H)C(O)C(O)Ph, -N(H)S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, или -OCH<sub>3</sub>; или

E<sup>1</sup>, E<sup>2</sup> и E<sup>4</sup> представляют собой атомы водорода, и

35 E<sup>3</sup> представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHC(O)OH, -CH=CHC(O)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CN, -CH<sub>2</sub>N(H)C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)H, C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)N(H)CH<sub>3</sub>, -C(O)N(H)CH<sub>2</sub>(2-фуранил), -C(O)(4-морфолинил), -C(O)OH, -C(O)OCH<sub>3</sub>, -N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, -N(H)C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -N(H)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -S(O)<sub>2</sub>(4-морфолинил).

Другие отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых R<sup>1</sup> представлен



где

E<sup>3</sup> и E<sup>4</sup> представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  представляет собой -F, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN или -N  
5 (H)C(O)CH=CH<sub>2</sub>; или

$E^2$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  представляет собой -F, и  $E^3$  представляет собой -F или фенил; или

$E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^3$  представляет собой -F или -Cl; или

$E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -Cl или -OCH<sub>2</sub>-фенил; или

$E^1$  представляет собой -OCH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -F; или

$E^2$  и  $E^3$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  представляет собой -F, и  $E^4$  представляет собой -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CN; или

$E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^4$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>;

или

$E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -N(H)  
20 C(O)CH=CH<sub>2</sub> или -S(O)<sub>2</sub>(4-морфолинил); или

$E^1$  представляет собой -CF<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -F или -Cl; или

$E^1$  представляет собой -CN, и  $E^4$  представляет собой -Cl; или

$E^1$  представляет собой -OCH<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -F, -Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
25 -CN или -OCH<sub>3</sub>; или

$E^1$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

$E^2$  представляет собой -F, и  $E^3$  представляет собой -F, -Cl, -OH или -OCH<sub>3</sub>; или

$E^2$  представляет собой -Cl, и  $E^3$  представляет собой -F или -C(O)(4-морфолинил); или

$E^2$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -F или -OCH<sub>3</sub>; или

$E^2$  представляет собой -OCH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -OH; или

$E^2$  представляет собой -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой (пиперидин-4-ил)метокси  
35 или ((1-трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метокси; или

$E^1$  и  $E^3$  представляют собой атомы водорода; и

$E^2$  и  $E^4$  представляют собой -F; или

$E^2$  и  $E^4$  представляют собой -CF<sub>3</sub>; или

$E^4$  представляет собой водород; и

$E^1$ ,  $E^2$  и  $E^3$  представляют собой -F; или

$E^1$  и  $E^2$  представляют собой -Cl, и  $E^3$  представляет собой -Cl, -OH или -OCH<sub>3</sub>; или

$E^1$  и  $E^2$  представляют собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -F или -OCH<sub>3</sub>; или

$E^2$  и  $E^3$  представляют собой -Cl, и  $E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>; или

$E^2$  представляет собой водород; и

$E^1$ ,  $E^3$  и  $E^4$  представляют собой -F; или

$E^3$  и  $E^4$  представляют собой -Cl, и  $E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>; или

5  $E^1$  и  $E^4$  представляют собой -Cl, и  $E^1$  представляет собой -OCH<sub>3</sub>; или

$E^1$  и  $E^4$  представляют собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -F, -CH<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -F,  $E^3$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -Cl;

10 или

$E^1$  представляет собой -Cl,  $E^3$  представляет собой -F, и  $E^4$  представляет собой -CH<sub>3</sub>;

или

$E^1$  представляет собой -Cl,  $E^3$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -F;

15 или

$E^1$  и  $E^4$  представляют собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -F; или

$E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>,  $E^4$  представляет собой -Cl, и  $E^3$  представляет собой -CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>; или

20

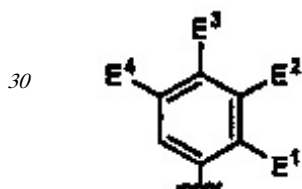
$E^1$  представляет собой водород; и

$E^2$  и  $E^4$  представляют собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -OH; или

$E^3$  представляет собой водород; и

25  $E^1$  и  $E^2$  представляют собой -Cl, и  $E^4$  представляет собой -CH<sub>3</sub>.

Предпочтительные отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых R<sup>1</sup> представлен



где

35  $E^1$ ,  $E^3$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода, и

$E^2$  представляет собой -CH=CHC(O)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(H)C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -N(H)C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -N(H)C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -N(H)C(O)CH=CHPh, -N(H)C(O)C≡CH, -N(H)C(O)CH<sub>2</sub>(OH), -N(H)C(O)CH(OH)Ph, -N(H)C(O)C(O)CH<sub>3</sub>, -N(H)C(O)C(O)Ph или -N

40 (H)S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; или

$E^1$ ,  $E^2$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода, и

$E^3$  представляет собой -CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHC(O)OH, -CH=CHC(O)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(H)C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)H, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -N(H)C(O)CH=CH<sub>2</sub>; или

45

$E^3$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  представляет собой -F и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl, или -CF<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -Cl и  $E^2$  представляет собой -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^2$  представляет собой -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CN или -N(H)C(O)CH=CH<sub>2</sub>; или

5  $E^2$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  и  $E^3$  represent -F; или

$E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^3$  представляет собой -F или -Cl; или

10  $E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -Cl; или

$E^2$  и  $E^3$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  представляет собой -F, и  $E^4$  представляет собой -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CN; или

$E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^4$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>; или

15  $E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN или -N(H)C(O)CH=CH; или

$E^1$  представляет собой -CF<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -F или -CF<sub>3</sub>; или

20  $E^1$  представляет собой -CN, и  $E^4$  представляет собой -Cl; или

$E^4$  представляет собой водород; и

$E^1$ ,  $E^2$  и  $E^3$  представляют собой -F; или

$E^1$  и  $E^2$  представляют собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -F<sub>3</sub>; или

25  $E^2$  и  $E^3$  представляют собой -Cl, и  $E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>; или

$E^2$  представляет собой водород; и

$E^1$ ,  $E^3$  и  $E^4$  представляют собой -F; или

30  $E^3$  и  $E^4$  представляют собой -Cl, и  $E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>; или

$E^1$  и  $E^4$  представляют собой -CH<sub>3</sub> и  $E^3$  представляет собой -F или -CH<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -F,  $E^3$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -Cl;

или

35  $E^1$  представляет собой -Cl,  $E^3$  представляет собой -F, и  $E^4$  представляет собой -CH<sub>3</sub>;

или

$E^1$  представляет собой -Cl,  $E^3$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -F;

или

40  $E^1$  и  $E^4$  представляют собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -F; или

$E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>,  $E^3$  представляет собой -CF<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -Cl; или

$E^1$  представляет собой водород; и

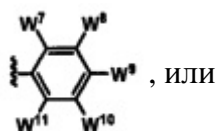
45  $E^2$  и  $E^4$  представляют собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -OH; или

$E^3$  представляет собой водород; и

$E^1$  и  $E^2$  представляют собой -Cl, и  $E^4$  представляет собой -CH<sub>3</sub>.

Предпочтительные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

(a)  $Z^1$  отсутствует или выбран из -F, -CN, -C(O)R<sup>b2</sup>, -C(O)N(R<sup>c2</sup>)R<sup>d2</sup>, -C(O)OR<sup>e2</sup>, -N(R<sup>f2</sup>)R<sup>g2</sup>, -N(R<sup>h2</sup>)C(O)R<sup>i2</sup>, -N(R<sup>j2</sup>)C(O)OR<sup>k2</sup>, -N(R<sup>l2</sup>)C(O)N(R<sup>m2</sup>)R<sup>n2</sup>, -N(R<sup>o2</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -OR<sup>q2</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u2</sup>)R<sup>v2</sup>, гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арила, представленного



гетероарила, имеющего 1-3-атома азота, один атом кислорода и/или один атом серы, и необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ; или

(b)  $Z^2$  отсутствует или выбран из -F, -R<sup>a2</sup>, -C(O)N(R<sup>c2</sup>)R<sup>d2</sup>, -N(R<sup>f2</sup>)R<sup>g2</sup>, -N(R<sup>h2</sup>)C(O)R<sup>i2</sup>, -N(R<sup>j2</sup>)C(O)OR<sup>k2</sup>, -N(R<sup>l2</sup>)C(O)N(R<sup>m2</sup>)R<sup>n2</sup>, -N(R<sup>o2</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -OR<sup>q2</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u2</sup>)R<sup>v2</sup>, гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

Другие предпочтительные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

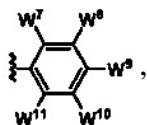
(a)  $Z^3$  отсутствует или выбран из -F, -R<sup>a2</sup>, -C(O)N(R<sup>c2</sup>)R<sup>d2</sup>, -N(R<sup>f2</sup>)R<sup>g2</sup>, -N(R<sup>h2</sup>)C(O)R<sup>i2</sup>, -N(R<sup>j2</sup>)C(O)OR<sup>k2</sup>, -N(R<sup>l2</sup>)C(O)N(R<sup>m2</sup>)R<sup>n2</sup>, -N(R<sup>o2</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -OR<sup>q2</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u2</sup>)R<sup>v2</sup>, гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ; и/или

(b)  $Z^4$  отсутствует или выбран из -F, -C(O)N(R<sup>c2</sup>)R<sup>d2</sup>, -N(R<sup>f2</sup>)R<sup>g2</sup>, -N(R<sup>h2</sup>)C(O)R<sup>i2</sup>, -N(R<sup>j2</sup>)C(O)OR<sup>k2</sup>, -N(R<sup>l2</sup>)C(O)N(R<sup>m2</sup>)R<sup>n2</sup>, -N(R<sup>o2</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -OR<sup>q2</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u2</sup>)R<sup>v2</sup>, гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

Особенно предпочтительные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой -F, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>c2</sup>)R<sup>d2</sup>, -C(O)-(4-морфолинил), -C(O)OEt, -N(H)C(O)Me, -N(H)C(O)R<sup>i2</sup>, -N(H)C(O)CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -N(H)C(O)OCMe<sub>3</sub>, -N(H)C(O)OCH<sub>2</sub>Ph, -N(Me)C(O)OCMe<sub>3</sub>, -N(H)C(O)N(H)Me, -N(H)C(O)N(H)CHMe<sub>2</sub>, -N(H)S(O)<sub>2</sub>Me, -OMe, -OCF<sub>3</sub> и -OEt.

Предпочтительными соединениями формулы I, где  $Z^1$  представляет собой гетероциклоалкил, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой дигидропиридинил, имидазолинил, морфолинил, оксанил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил и хинуклидинил, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ .

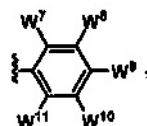
Предпочтительными соединениями формулы I, где  $Z^1$  представляет собой



которые можно упомянуть, являются соединения, в которых каждый из  $W^7$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-R^{a3}$  или  $-CN$ ; и

один из  $W^8$  и  $W^9$  представляет собой водород, галоген,  $-R^{a3}$  или  $-CN$ , и другой представляет собой галоген,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b3}$ ,  $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ ,  $-C(O)OR^{e3}$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3x}$ ,  $-OC(O)R^{r3}$ ,  $-OS(O)_2R^{s3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ .

Особенно предпочтительными соединениями формулы I, где  $Z^1$  представляет собой



которые можно упомянуть, являются соединения, в которых каждый из  $W^7$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  независимо представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  или, предпочтительнее, водород; и

один из  $W^8$  и  $W^9$  (предпочтительно,  $W^8$ ) представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  или, предпочтительнее, водород, и другой (предпочтительно,  $W^9$ ) представляет собой галоген,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b3}$ ,  $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ ,  $-C(O)OR^{e3}$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3x}$ ,  $-OC(O)R^{r3}$ ,  $-OS(O)_2R^{s3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ .

Например, отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

(а)  $W^8$ ,  $W^9$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  представляют собой атомы водорода, и  $W^7$  представляет собой



-Cl или  $-S(O)_2CH_3$ ; или

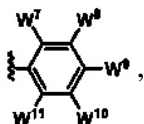
(b)  $W^7$ ,  $W^9$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  представляют собой атомы водорода, и  $W^8$  представляет собой -F, -Br, -CN,  $-N(H)C(O)CH_3$ ,  $-OCH_3$  или  $-S(O)_2CH_3$ ; или

5 (c)  $W^7$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  представляют собой атомы водорода, и

(i)  $W^8$  и  $W^9$  представляют собой -F или -Cl; или

(ii)  $W$  представляет собой -F, и  $W^9$  представляет собой  $-CH_3$ .

10 Более предпочтительными отдельными соединениями формулы I, где  $Z^1$  представляет собой



15 которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $W^7$ ,  $W^8$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  представляют собой атомы водорода, и  $W^9$  представляет собой галоген,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b3}$ ,  $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ ,  $-C(O)OR^{e3}$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3x}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ .

25 Например, более предпочтительными отдельными соединениями формулы I, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $W^7$ ,  $W^8$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  представляют собой атомы водорода, и  $W^9$  представляет собой -F, -Cl,  $-CH_3$ , циклопропил,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(H)C(O)CH_3$ ,  $-N(H)C(O)OC(CH_3)_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)_2$ ,  $-S(O)_2$ -4-морфолинил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-илметил и 1,2,3-тиадиазол-4-ил.

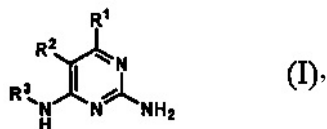
35 Предпочтительными соединениями формулы I, где  $Z^1$  представляет собой гетероарил, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой бензимидазолил, бензодиоксилил, бензоксазолил, фуранил, имидазолил, имидазопиридинил, индолил, изохинолинил, оксадиазолил, оксазолил, пиазинил, пиразолил, пиридил, пирролопиридинил, хинолинил, тиазолил, тиофенил и триазолил, при этом гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

45 Особенно предпочтительными соединениями формулы I, где  $Z^1$  представляет собой гетероарил, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой бензимидазол-2-ил, 1,4-бензодиоксин-2-ил, бензоксазол-2-ил, фуран-2-ил, имидазол-1-ил, имидазо[1,2-a]пиридин-2-ил, индол-3-ил, индол-5-ил, изохинолин-4-ил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,2-оксазол-4-ил, пиазин-3-ил, пиразол-1-ил, пиразол-4-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-ил, тиазол-5-ил, тиофен-2-ил, 1,2,3-триазол-4-ил и 1,2,4-триазол-3-ил, при этом гетероарил

необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

Более предпочтительными отдельными соединениями формулы I, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $W^6$  представляет собой -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub>, циклопропил, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> и -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

В другом воплощении изобретение относится к соединению формулы I



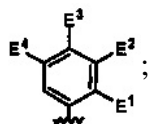
при этом

$R^1$  представляет собой

инданил, нафтил, тетрагидронафтил или гетероарил, причем последний соединен с пиримидином формулы I через атом углерода гетероарильного цикла, при этом инданильный, нафтильный, тетрагидронафтильный и гетероарильный циклы

необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Y^1$ , -C<sub>1-6</sub>-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими  $Y^2$ , и

гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими  $Y^3$ ; или арил, представленный



$E^1$ ,  $E^2$ ,  $E^3$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода,  $Y^1$ , -C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Y^2$ , или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Y^3$ , но где, по меньшей мере, один из  $E^1$ ,  $E^2$ ,  $E^3$  и  $E^4$  является иным, чем водород;

$R^2$  представляет собой водород, галоген или -C<sub>1-12</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^1$ ;

$R^3$  представляет собой -C<sub>1-12</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^1$ , или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^2$ ; или

$R^2$  и  $R^3$  соединяются вместе с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-8-членного неароматического цикла, при этом соединительное звено, образованное  $R^2$  и  $R^3$ , необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Z^3$  или -C<sub>1-9</sub>-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими  $Z^4$ ;

каждый  $Y^1$  независимо представляет собой галоген, -CN, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>d</sup>, -N(R<sup>e</sup>)R<sup>f</sup>, -N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, -N(R<sup>i</sup>)C(O)OR<sup>j</sup>, -N(R<sup>k</sup>)C(O)N(R<sup>l</sup>)R<sup>m</sup>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>n</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -OR<sup>p</sup>, -OC(O)R<sup>q</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>r</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>s</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>t</sup>)R<sup>u</sup>, гетероциклоалкил, необязательно

замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ;

каждый  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^g, R^h, R^i, R^k, R^l, R^m, R^n, R^p, R^q, R^s, R^t$  и  $R^u$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ; или

любые два  $R^b$  и  $R^c, R^e$  и  $R^f, R^l$  и  $R^m$  и/или  $R^t$  and  $R^u$  соединены вместе с образованием вместе в атоме азота, к которому они присоединены, 3-8-членного моноциклического или бициклического цикла, который необязательно содержит один или два гетероатома, и который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2, -C_{1-3}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , и =O;

каждый  $R^f, R^j, R^o$  и  $R^r$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ;

каждый  $Y^2$  независимо представляет собой галоген,  $-CN, -C(O)R^{bl}, -C(O)N(R^{cl})R^{dl}, -C(O)OR^{el}, -N(R^{fl})R^{gl}, -N(R^{hl})C(O)R^{il}, -N(R^{jl})C(O)OR^{kl}, -N(R^{ll})C(O)N(R^{ml})R^{nl}, -N(R^{ol})S(O)_2R^{pl}, -OR^{ql}, -OC(O)R^{rl}, -OS(O)_2R^{sl}, -S(O)_mR^{tl}, -S(O)_2N(R^{ul})R^{vl}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ ;

каждый  $Y^3$  независимо представляет собой галоген,  $-R^{a1}, -CN, -C(O)R^{b1}, -C(O)N(R^{c1})R^{d1}, -C(O)OR^{e1}, -N(R^{f1})R^{g1}, -N(R^{h1})C(O)R^{i1}, -N(R^{j1})C(O)OR^{k1}, -N(R^{l1})C(O)N(R^{m1})R^{n1}, -N(R^{o1})S(O)_2R^{p1}, -OR^{q1}, -OC(O)R^{r1}, -OS(O)_2R^{s1}, -S(O)_mR^{t1}, -S(O)_2N(R^{u1})R^{v1}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , или =O;

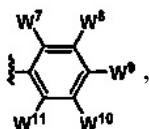
каждый  $R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1}, R^{f1}, R^{h1}, R^{i1}, R^{j1}, R^{l1}, R^{m1}, R^{n1}, R^{o1}, R^{q1}, R^{r1}, R^{t1}, R^{u1}$  и

$R^{v1}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ; или

любые два  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$ ,  $R^{f1}$  и  $R^{g1}$ ,  $R^{m1}$  и  $R^{n1}$  и/или  $R^{u1}$  и  $R^{v1}$  соединены вместе с образованием вместе в атоме азота, к которому они присоединены, 3-8-членного моноциклического или бициклического цикла, который необязательно содержит один или два гетероатома, и который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ ,  $C_{1-3}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , и =O;

каждый  $R^{g1}$ ,  $R^{k1}$ ,  $R^{p1}$  и  $R^{s1}$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ;

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b2}$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-C(O)OR^{e2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-OC(O)R^{r2}$ ,  $-OS(O)_2R^{s2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, представленный



гетероарил, имеющий 1-3 атома азота, один атом кислорода и/или один атом серы, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ;

каждый  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-R^{a2}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b2}$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-C(O)OR^{e2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-OC(O)R^{r2}$ ,  $-OS(O)_2R^{s2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ;

каждый  $Z^4$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b2}$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-C(O)OR^{e2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S$

(O)<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -OR<sup>q2</sup>, -OC(O)R<sup>r2</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>s2</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u2</sup>)R<sup>v2</sup>, гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из W<sup>5</sup>, арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из W<sup>6</sup>, гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из W<sup>6</sup>, или =O;

каждый R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup>, R<sup>d2</sup>, R<sup>e2</sup>, R<sup>f2</sup>, R<sup>h2</sup>, R<sup>i2</sup>, R<sup>j2</sup>, R<sup>l2</sup>, R<sup>m2</sup>, R<sup>n2</sup>, R<sup>o2</sup>, R<sup>r2</sup>, R<sup>t2</sup>, R<sup>u2</sup> и R<sup>v2</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из W<sup>4</sup>, гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из W<sup>5</sup>, арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из W<sup>6</sup>, или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из W<sup>6</sup>; или

любые два R<sup>c2</sup> и R<sup>d2</sup>, R<sup>f2</sup> и R<sup>g2</sup>, R<sup>m2</sup> и R<sup>n2</sup> и/или R<sup>u2</sup> и R<sup>v2</sup> соединены вместе с образованием вместе в атоме азота, к которому они присоединены, 3-8-членного моноциклического или бициклического цикла, который необязательно содержит один или два гетероатома, и который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из W<sup>5</sup>, C<sub>1-3</sub>-алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из W<sup>4</sup>, и =O;

каждый R<sup>g2</sup>, R<sup>k2</sup>, R<sup>p2</sup>, R<sup>q2</sup> и R<sup>s2</sup> независимо представляет собой -C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из W<sup>4</sup>, гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из W<sup>5</sup>, арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из W<sup>6</sup>, или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из W<sup>6</sup>;

каждый W<sup>1</sup> и W<sup>4</sup> независимо представляет собой галоген, -CN, -N(R<sup>f3</sup>)R<sup>g3</sup>, -N(R<sup>h3</sup>)C(O)R<sup>i3</sup>, -N(R<sup>j3</sup>)C(O)OR<sup>k3</sup>, -N(R<sup>l3</sup>)C(O)N(R<sup>m3</sup>)R<sup>n3</sup>, -N(R<sup>o3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>p3</sup>, -OR<sup>q3</sup>, -OC(O)R<sup>r3</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>s3</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u3</sup>)R<sup>v3</sup>, гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из G<sup>1</sup>, арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из G<sup>2</sup>, или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из G<sup>2</sup>, или =O;

каждый W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup>, W<sup>5</sup> и W<sup>6</sup> независимо представляет собой галоген, -R<sup>a3</sup>, -CN, -C(O)R<sup>b3</sup>, -C(O)N(R<sup>c3</sup>)R<sup>d3</sup>, -C(O)OR<sup>e3</sup>, -N(R<sup>f3</sup>)R<sup>g3</sup>, -N(R<sup>h3</sup>)C(O)R<sup>i3</sup>, -N(R<sup>j3</sup>)C(O)OR<sup>k3</sup>, -N(R<sup>l3</sup>)C(O)N(R<sup>m3</sup>)R<sup>n3</sup>, -N(R<sup>o3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>p3</sup>, -OR<sup>q3</sup>, -OC(O)R<sup>r3</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>s3</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u3</sup>)R<sup>v3</sup>, гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из G<sup>1</sup>, арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из G<sup>2</sup>, гетероарил, необязательно замещенный одним или

несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или =O;

$W^7$  и  $W^{11}$  представляют собой атомы водорода;

каждый  $W^8$  и  $W^{10}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b3}$ ,  $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ ,  $-C(O)OR^{e3}$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3}$ ,  $-OC(O)R^{r3}$ ,  $-OS(O)_2R^{s3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ ;

$W^9$  представляет собой галоген,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b3}$ ,  $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ ,  $-C(O)OR^{e3}$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3x}$ ,  $-OC(O)R^{r3}$ ,  $-OS(O)_2R^{s3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ ;

каждый  $R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$ ,  $R^{d3}$ ,  $R^{e3}$ ,  $R^{f3}$ ,  $R^{h3}$ ,  $R^{i3}$ ,  $R^{j3}$ ,  $R^{l3}$ ,  $R^{m3}$ ,  $R^{n3}$ ,  $R^{o3}$ ,  $R^{q3}$ ,  $R^{r3}$ ,  $R^{t3}$ ,  $R^{u3}$  и  $R^{v3}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $G^3$ ; или

любые два  $R^{c3}$  и  $R^{d3}$ ,  $R^{f3}$  и  $R^{g3}$ ,  $R^{m3}$  и  $R^{n3}$  и/или  $R^{u3}$  и  $R^{v3}$  соединены вместе с образованием вместе в атоме азота, к которому они присоединены, 4-6-членного цикла, который необязательно содержит один гетероатом и который необязательно замещен одним или несколькими  $G^2$ ;

каждый  $R^{g3}$ ,  $R^{k3}$ ,  $R^{p3}$ ,  $R^{q3}$  и  $R^{s3}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,

необязательно замещенный одним или несколькими  $G^3$ ;

$R^{q3x}$  представляет собой  $C_{2-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $G^3$ ;

каждый  $G^1$  и  $G^2$  независимо представляет собой галоген,  $-R^{a4}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b4}$ ,  $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$ ,  $-C(O)OR^{e4}$ ,  $-N(R^{f4})R^{g4}$ ,  $-N(R^{h4})C(O)R^{i4}$ ,  $-N(R^{j4})C(O)OR^{k4}$ ,  $-N(R^{l4})C(O)N(R^{m4})R^{n4}$ ,  $-N(R^{o4})S(O)_2R^{p4}$ ,  $-OR^{q4}$ ,  $-OC(O)R^{r4}$ ,  $-OS(O)_2R^{s4}$ ,  $-S(O)_mR^{t4}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u4})R^{v4}$  или =O;

$G^3$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b4}$ ,  $-C(O)N(R^{c4})R^{d4}$ ,  $-C(O)OR^{e4}$ ,  $-N(R^{f4})R^{g4}$ ,  $-N(R^{h4})C(O)R^{i4}$ ,  $-N(R^{j4})C(O)OR^{k4}$ ,  $-N(R^{l4})C(O)N(R^{m4})R^{n4}$ ,  $-N(R^{o4})S(O)_2R^{p4}$ ,  $-OR^{q4}$ ,  $-OC(O)R^{r4}$ ,  $-OS(O)_2R^{s4}$ ,  $-S(O)_mR^{t4}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u4})R^{v4}$  или =O;

каждый  $R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$ ,  $R^{d4}$ ,  $R^{e4}$ ,  $R^{f4}$ ,  $R^{h4}$ ,  $R^{i4}$ ,  $R^{j4}$ ,  $R^{l4}$ ,  $R^{m4}$ ,  $R^{n4}$ ,  $R^{o4}$ ,  $R^{q4}$ ,  $R^{r4}$ ,  $R^{t4}$ ,  $R^{u4}$  и  $R^{v4}$  независимо представляет собой водород или  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими -F; или

любые два  $R^{c4}$  и  $R^{d4}$ ,  $R^{f4}$  и  $R^{g4}$ ,  $R^{m4}$  и  $R^{n4}$  и/или  $R^{u4}$  и  $R^{v4}$  соединены вместе с образованием вместе в атомом азота, к которому они присоединены, 3-6-членного цикла, который необязательно замещен одним или несколькими -F, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или =O;

каждый  $R^{g4}$ ,  $R^{k4}$ ,  $R^{p4}$  и  $R^{s4}$  независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, необязательно замещенный одним или несколькими -F;

каждый  $m$  независимо равен 0, 1 или 2;

при условии, что соединение формулы I не представляет собой

6-(3-пиридинил)-N<sup>4</sup>-[[4-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил]метил]-2,4-пиримидиндиамин,

6-(3-пиридинил)-N<sup>4</sup>-[[5-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-пиридинил]метил]-2,4-пиримидиндиамин,

6-(3-пиридинил)-N<sup>4</sup>-[[5-[5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-пиримидинил]метил]-2,4-пиримидиндиамин,

N<sup>4</sup>-[2-(диэтиламино)этил]-6-(3,4,5-триметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин,

N<sup>4</sup>-[3-(4-морофлинил)пропил]-6-(3,4,5-триметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин или

N<sup>4</sup>-[2-(4-морофлинил)этил]-6-(3,4,5-триметоксифенил)-2,4-пиримидиндиамин;

или его фармацевтически приемлемой соли;

и указанные соединения в данном описании могут называться «соединениями по изобретению».

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Такие соли могут быть образованы обычными способами, например, взаимодействием формы свободной кислоты или свободного основания соединения формулы I с одним или несколькими эквивалентами соответствующих кислоты или основания, необязательно, в растворителе или в среде, в которой соль нерастворима, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с использованием стандартных методов (например, в вакууме, сушкой вымораживанием или фильтрацией). Соли также можно получить путем обмена противоиона соединения по изобретению в форме соли на другой противоион, например, с использованием подходящей ионообменной смолы. Во избежание сомнений сольваты также включены в объем изобретения.

Соединения по изобретению могут содержать двойные связи и, таким образом, могут существовать в виде геометрических изомеров E (entgegen) и Z (zusammen) около каждой отдельной двойной связи. Все такие изомеры и их смеси включены в объем изобретения.

Соединения по изобретению также могут показывать таутомерию. Все таутомерные формы и их смеси включены в объем изобретения.

Соединения по изобретению также могут содержать один или больше асимметричных атомов углерода и поэтому могут показывать оптическую изомерию и/или диастереоизомерию. Диастереоизомеры можно разделить с использованием обычных методов, например, хроматографии или фракционной кристаллизации. Различные стереоизомеры можно выделить, разделяя рацемическую или другую смесь соединений с использованием обычных методов, например, фракционной кристаллизации или ВЭЖХ. С другой стороны, желательные оптические изомеры можно получить взаимодействием соответствующих оптически активных материалов в условиях, которые не вызывают рацемизации или эпимеризации (т.е. методом «хирального пула»), путем

взаимодействия исходного материала с «хиральным вспомогательным веществом», которое впоследствии можно удалить на подходящей стадии путем дериватизации (т.е. расщепления, включая динамическое расщепление), например, гомохиральной кислотой с последующим разделением диастереомерных производных обычными способами, такими как хроматография, или взаимодействием с соответствующим хиральным реагентом или хиральным катализатором, все в условиях, известных специалисту. Все стереоизомеры и их смеси включены в объем изобретения.

Если не указано иное,  $C_{1-q}$ -алкильные группы (где  $q$  является верхним пределом интервала), определенные в данном описании, могут быть линейными или, когда имеется достаточное число (т.е. минимум два или три в соответствующем случае) атомов углерода, разветвленными и/или циклическими (с образованием, таким образом,  $C_{3-q}$ -циклоалкильной группы). Когда имеется достаточное число (т.е. минимум четыре) атомов углерода, такие группы также могут быть частично циклическими. Такие алкильные группы также могут быть насыщенными или, когда имеется достаточное число (т.е. минимум два) атомов углерода, ненасыщенными (с образованием, например,  $C_{2-q}$ -алкенильной или  $C_{2-q}$ -алкинильной группы).

Если не указано иное,  $C_{1-q}$ -алкиленовые группы (где  $q$  является верхним пределом интервала), определенные в данном описании, могут быть (подобно определению  $C_{1-q}$ -алкила) линейными или, когда имеется достаточное число (т.е. минимум два или три в соответствующем случае) атомов углерода, разветвленными и/или циклическими (с образованием, таким образом,  $C_{3-q}$ -циклоалкиленовой группы). Когда имеется достаточное число (т.е. минимум четыре) атомов углерода, такие группы также могут быть частично циклическими. Такие алкиленовые группы также могут быть насыщенными или, когда имеется достаточное число (т.е. минимум два) атомов углерода, ненасыщенными (с образованием, например,  $C_{2-q}$ -алкениленовой или  $C_{2-q}$ -алкиниленовой группы). Отдельные алкиленовые группы, которые могут упоминаться, включают группы, которые являются линейными и насыщенными.

Термин «галоген», используемый в данном описании, включает фтор, хлор, бром и иод (например, фтор и хлор).

Гетероциклоалкильные группы, которые могут упоминаться, включают неароматические моноциклические и бициклические гетероциклоалкильные группы (которые также могут быть мостиковыми), в которых, по меньшей мере, один (например, один-четыре) из атомов в циклической системе является иным, чем атом углерода (т.е. гетероатомом), и в которых общее число атомов в циклической системе составляет от трех до двенадцати (например, от пяти до десяти, и наиболее предпочтительно, от трех до восьми, например, 5-6-членную гетероциклоалкильную группу). Кроме того, такие гетероциклоалкильные группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, содержащими одну или больше двойных связей и/или тройных связей, с образованием, например,  $C_{2-q}$ - (например,  $C_{4-q}$ -) гетероциклоалкенильной (где  $q$  является верхним пределом интервала) или  $C_{7-q}$ -гетероциклоалкинильной группы.

$C_{2-q}$ -Гетероциклоалкильные группы, которые могут упоминаться, включают 7-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, азиридилил, азетидинил, дигидропиранил, дигидропиридил, дигидропирролил (включая 2,5-дигидропирролил), диоксоланил (включая 1,3-диоксоланил), диоксанил (включая 1,3-диоксанил и 1,4-диоксанил), дитианил (включая 1,4-дитианил), дитиоланил (включая 1,3-дитиоланил), имидазолидинил, имидазолинил,



7-оксабицикло[2.2.1]гептанил, 6-оксабицикло[3.2.1]октанил, оксетанил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолидинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, сульфоланил, 3-сульфоленил, тетрагидропиранил, тетрагидрофурил, тетрагидропиридил (такой как 1,2,3,4-тетрагидропиридил и 1,2,3,6-тетрагидропиридил), тиетанил, тииранил, тиоланил, тиоморфолинил, тритианил (включая 1,3,5-тритианил), тропанил и т.п. Заместители в гетероциклоалкильных группах могут, в соответствующем случае, располагаться у любого атома в циклической системе, включая гетероатом. Кроме того, в случае, когда заместитель представляет собой другое циклическое соединение, тогда циклическое соединение может присоединяться через один атом в гетероциклоалкильной группе с образованием так называемого «спиро»-соединения. Место присоединения гетероциклоалкильных групп может находиться у любого атома в циклической системе, включая (в соответствующем случае) гетероатом (такой как атом азота) или атом в любом конденсированном карбоцикле, который может присутствовать как часть циклической системы. Гетероциклоалкильные группы также могут находиться в N- или S-окисленной форме. При каждом упоминании в данном описании гетероциклоалкильная группа предпочтительно представляет собой 3-8-членную гетероциклоалкильную группу (например, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу).

Термин «арил», когда используется в данном описании, включает C<sub>6-14</sub>- (например, C<sub>6-10</sub>-)ароматические группы. Такие группы могут быть моноциклическими или бициклическими, и когда являются бициклическими, могут быть ароматическими полностью или частично. C<sub>6-10</sub>-Арильные группы, которые можно упомянуть, включают фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, инданил и т.п. (например, фенил, нафтил и т.п.). Во избежание сомнений местом присоединения заместителей в арильных группах может быть любой атом углерода циклической системы.

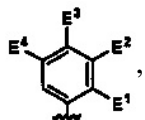
Термин «гетероарил», когда используется в данном описании, включает 5-10-членные гетероароматические группы, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из атомов кислорода, азота и/или серы. Такая гетероарильная группа может включать один или два цикла, из которых, по меньшей мере, один является ароматическим. Заместители в гетероарильных/гетероароматических группах могут, в соответствующем случае, располагаться у любого атома в циклической системе, включая гетероатом. Местом присоединения гетероарильных/гетероароматических групп может быть любой атом в циклической системе, включая (в соответствующем случае) гетероатом. Бициклические гетероарильные/гетероароматические группы могут включать бензольный цикл, конденсированный с одним или несколькими другими ароматическими или неароматическими гетероциклами, в таких случаях местом присоединения полициклической гетероарильной/гетероароматической группы может быть любой цикл, включая бензольный цикл гетероарильной/гетероароматической или гетероциклоалкильной группы. Примеры гетероарильных/гетероароматических групп, которые можно упомянуть, включают пиридинил, пирролил, фуранил, тиофенил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, имидазопиримидинил, пиримидинил, индолил, азаиндолил, пиразинил, индазолил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, бензофуранил, бензотиофенил, бензоимидазолил, бензоксазолил, бензотиазолил и бензотриазолил. Оксиды гетероарильных/гетероароматических групп также входят в объем изобретения (например, N-оксиды). Как указывалось выше, гетероарил включает полициклические (например, бициклические) группы, в которых один цикл является

ароматическим (а другой может быть, а может и не быть ароматическим). Поэтому другие гетероарильные группы, которые можно упомянуть, включают, например, бензо [1,3]диоксолил, бензо[1,4]диоксинил, индолинил, 5Н,6Н,7Н-пирроло[1,2-*b*]пиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиолинил и подобные группы.

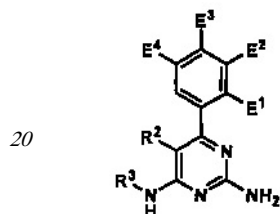
5 Гетероатомы, которые можно упомянуть, включают атомы фосфора, кремния, бора и, предпочтительно, кислорода, азота и серы.

Во избежание сомнений в случаях, в которых в соединении имеется идентичность двух или большего числа заместителей, соответствующие заместители не зависят друг от друга.

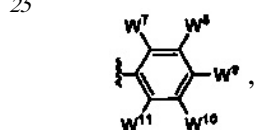
10 Во избежание сомнений, когда  $R^1$  определяется как



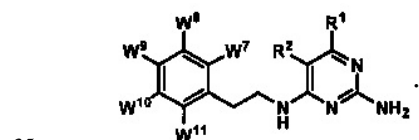
15 он соединяется с остальной частью формулы I связью, прерываемой волнистой линией, и формула I может быть представлена, таким образом, в виде



20 Подобным образом, когда  $R^3$  представляет собой -C<sub>1-12</sub>-алкил, замещенный Z<sup>1</sup>, и Z<sup>1</sup> представлен



25 тогда, если, например,  $R^3$  представляет собой C<sub>2</sub>-алкил, формула I может быть представлена в виде



30 Настоящее изобретение также охватывает меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, которые идентичны описанным в данном описании соединениям, но фактически один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового  
 40 числа, обычно обнаруживаемых в природе (или наиболее распространенных из обнаруживаемых в природе). Все изотопы любого определенного атома или элемента, описанные в данном описании, рассматриваются в объеме соединений по изобретению. Следовательно, соединения по изобретению также включают дейтерированные соединения, т.е. в которых один или несколько атомов водорода заменены изотопом  
 45 водорода дейтерием.

Все отдельные особенности (например, предпочтительные особенности), упомянутые в данном описании, могут рассматриваться по отдельности или в комбинации с любой другой особенностью (включая предпочтительные особенности), упомянутой в данном

описании (следовательно, предпочтительные особенности могут рассматриваться в сочетании с другими предпочтительными особенностями или независимо от них).

Специалисту будет понятно, что соединения по изобретению, которые являются предметом данного изобретения, включают соединения, которые являются устойчивыми. Иными словами, соединения по изобретению включают соединения, которые являются достаточно стойкими для того, чтобы сохраниться при выделении из, например, реакционной смеси до применимой степени чистоты.

Отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

$R^2$  представляет собой водород или  $-C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^1$ ;

и

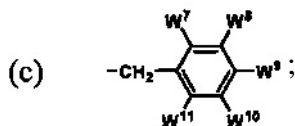
$R^3$  представляет собой  $-C_{1-12}$ -алкил, замещенный одним или несколькими  $Z^1$ , или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^2$ .

Например, соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $R^2$  представляет собой метил или, предпочтительно, водород, и  $R^3$  представляет собой

(a)  $-C_{1-12}$ -алкил (например,  $-C_{1-6}$ -алкил), замещенный двумя или, предпочтительно, одним  $Z^1$ , или

(b)  $-C_{2-6}$ -алкил, замещенный двумя или, предпочтительно, одним  $Z^1$ , или

гетероциклоалкил, необязательно замещенный двумя или, предпочтительно, одним  $Z^2$ ; или



(d)  $-C_{1-12}$ -алкил (например,  $-C_{1-6}$ -алкил), замещенный гетероарилом с 1-3 атомами азота, одним атомом кислорода и/или одним атомом серы, и такой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ; или

(e)  $-C_{3-6}$ -алкил или гетероциклоалкил, выбранный из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклопропилметила, циклобутилметила, циклопентилметила, циклопропилэтила, циклобутилэтила, циклопропилпропила, оксетанила, тетрагидрофурила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила или морфолинила, при этом  $C_{3-6}$ -алкил замещен двумя или, предпочтительно, одним  $Z^1$ , и гетероциклоалкил необязательно замещен двумя или, предпочтительно, одним  $Z^2$ .

Отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

$R^2$  и  $R^3$  соединены вместе с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-8-членного неароматического цикла, при этом соединительное звено, образованное  $R^2$  и  $R^3$ , необязательно замещено одним или несколькими заместителями,

выбранными из  $Z^3$  или  $-C_{1-9}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими  $Z^4$ .

Например, соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $R^2$  и  $R^3$  соединены вместе с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членного неароматического цикла, при этом неароматический цикл является

(a) незамещенным или

(b) замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Z^3$ ; или

(c) замещен  $-C_{1-9}$ -алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими  $Z^4$ ;

или

(d) замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Z^3$ , и замещен

$C_{1-9}$ -алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими  $Z^4$ .

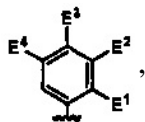
Отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $R^1$  представляет собой гетероарил.

Предпочтительные соединения формулы I, в которых  $R^1$  представляет собой гетероарил, которые можно упомянуть, представляют собой соединения, в которых  $R^1$  представляет собой бензофуранил, бензотиофенил, дигидробензофуранил, индазол, индолил, изохинолинил, изоксазолил, пиридинил, пирролил и хинолинил.

Особенно предпочтительными соединениями формулы I, в которых  $R^1$  представляет собой гетероарил, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $R^1$  представляет собой бензофуран-3-ил, бензотиофен-3-ил, дигидробензофуран-7-ил, индол-3-ил, индол-4-ил, индол-5-ил, изохинолин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиррол-2-ил и хинолин-5-ил.

Например, соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $R^1$  представляет собой индолил, например, индол-3-ил, индол-4-ил или индол-5-ил, где индолил необязательно замещен по атому азота  $-S(O)_2Ar^x$ , где  $Ar^x$  представляет собой арил или гетероарил, предпочтительно, необязательно замещенный фенил, например, незамещенный фенил или фенил, замещенный в положении 4 -F, -Cl,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ .

Предпочтительные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $R^1$  представлен



где

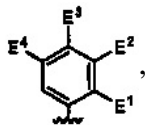
$E^2$ ,  $E^3$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода, и

$E^1$  представляет собой -F, -Cl,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ , CN или  $-OCH_3$ ; или

$E^1$ ,  $E^3$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ , -CN; или

$E^1$ ,  $E^2$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода, и  $E^3$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -S(O)<sub>2</sub>(4-морфолинил).

Другие предпочтительные соединения формулы I, которые можно упомянуть,  
5 включают соединения, в которых  $R^1$  представлен



где

10  $E^3$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  представляет собой -F, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>; или

15  $E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или -CN; или

$E^2$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^3$  представляет собой -F или -Cl; или

20  $E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -Cl; или

$E^1$  представляет собой -OCH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -F; или

$E^2$  и  $E^3$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  представляет собой -F, и  $E^4$  представляет собой -Cl, -CH<sub>3</sub> or -CN; или

25  $E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^4$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>;

или

$E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или -CN; или

30  $E^1$  представляет собой -CF<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -F или -CF<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -CN, и  $E^4$  представляет собой -Cl; или

$E^1$  представляет собой -OCH<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -F, -Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CN или -OCH<sub>3</sub>; или

35  $E^1$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

$E^2$  представляет собой -F, и  $E^3$  представляет собой -F, -Cl, -ОН или -OCH<sub>3</sub>; или

$E^2$  представляет собой -Cl, и  $E^3$  представляет собой -F; или

40  $E^2$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -F или -OCH<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -OCH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -ОН; или

$E^1$  и  $E^3$  представляют собой атомы водорода; и

$E^2$  и  $E^4$  представляют собой -F; или

45  $E^2$  и  $E^4$  представляют собой -CF<sub>3</sub>; или

$E^4$  представляет собой водород; и

$E^1$ ,  $E^2$  и  $E^3$  представляют собой -F; или

$E^1$  и  $E^2$  представляют собой -Cl, и  $E^3$  представляет собой -Cl, -ОН или -OCH<sub>3</sub>; или

$E^1$  и  $E^2$  представляют собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -F или -OCH<sub>3</sub>; или

$E^2$  и  $E^3$  представляют собой -Cl, и  $E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>; или

$E^2$  представляет собой водород; и

$E^1$ ,  $E^3$  и  $E^4$  представляют собой -F; или

$E^3$  и  $E^4$  представляют собой -Cl, и  $E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>; или

$E^1$  и  $E^4$  представляют собой -Cl, и  $E^1$  представляет собой -OCH<sub>3</sub>; или

$E^1$  и  $E^4$  представляют собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -F, -CH<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -F,  $E^3$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -Cl;

или

$E^1$  представляет собой -Cl,  $E^3$  представляет собой -F, и  $E^4$  представляет собой -CH<sub>3</sub>;

или

$E^1$  представляет собой -Cl,  $E^3$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -F;

или

$E^1$  и  $E^4$  представляют собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -F; или

$E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>,  $E^4$  представляет собой -Cl, и  $E^3$  представляет собой -CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой водород; и

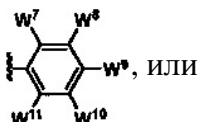
$E^2$  и  $E^4$  представляют собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -ОН; или

$E^3$  представляет собой водород; и

$E^1$  и  $E^2$  представляют собой -Cl, и  $E^4$  -CH<sub>3</sub>.

Предпочтительные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

(a)  $Z^1$  представляет собой галоген, -CN, -C(O)R<sup>b2</sup>, -C(O)N(R<sup>c2</sup>)R<sup>d2</sup>, -C(O)OR<sup>e2</sup>, -N(R<sup>f2</sup>)R<sup>g2</sup>, -N(R<sup>h2</sup>)C(O)R<sup>i2</sup>, -N(R<sup>l2</sup>)C(O)N(R<sup>m2</sup>)R<sup>n2</sup>, -N(R<sup>o2</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -OR<sup>q2</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u2</sup>)R<sup>v2</sup>, гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, представленный



гетероарил, имеющий 1-3-атома азота, один атом кислорода и/или один атом серы, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ; или

(b)  $Z^2$  отсутствует или выбран из -F, -R<sup>a2</sup>, -C(O)N(R<sup>c2</sup>)R<sup>d2</sup>, -N(R<sup>f2</sup>)R<sup>g2</sup>, -N(R<sup>h2</sup>)C(O)R<sup>i2</sup>, -N(R<sup>j2</sup>)C(O)OR<sup>k2</sup>, -N(R<sup>l2</sup>)C(O)N(R<sup>m2</sup>)R<sup>n2</sup>, -N(R<sup>o2</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -OR<sup>q2</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u2</sup>)R<sup>v2</sup>, гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями,

выбранными из  $W^5$ , арила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

5 Другие предпочтительные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

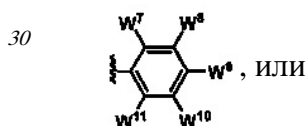
(a)  $Z^3$  отсутствует или выбран из  $-F$ ,  $-R^{a2}$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ ,

10 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ; и/или

15 (b)  $Z^4$  отсутствует или выбран из  $-F$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ ,

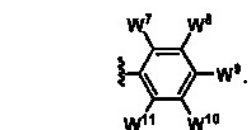
гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

20 Более предпочтительные отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, представленный



гетероарил, имеющий 1-3-атома азота, один атом кислорода и/или один атом серы, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

35 Другие более предпочтительные отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$  или арил, представленный



45 Другие соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

$R^{c2}$ ,  $R^{f2}$ ,  $R^{h2}$ ,  $R^{l2}$ ,  $R^{m2}$ ,  $R^{o2}$  и  $R^{u2}$  представляют собой атомы водорода; и

каждый из  $R^{d2}$ ,  $R^{g2}$ ,  $R^{i2}$ ,  $R^{n2}$ ,  $R^{p2}$ ,  $R^{q2}$ ,  $R^{t2}$  и  $R^{v2}$  представляет собой арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

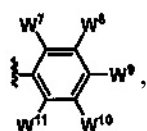
Предпочтительными соединениями формулы I, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой  $-OR^{q2}$ , и  $R^{q2}$  представляет собой арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

Более предпочтительными соединениями формулы I, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $R^{f2}$  представляет собой водород, и  $R^{g2}$  представляет собой арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

Другими предпочтительными соединениями формулы I, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $R^{o2}$  представляет собой водород, и  $R^{p2}$  представляет собой арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

Предпочтительными соединениями формулы I, в которых  $Z^1$  представляет собой гетероциклоалкил, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой дигидропиридинил, имидазолинил, оксанил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил и хинуклидинил, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ .

Предпочтительными соединениями формулы I, в которых  $Z^1$  представляет собой



которые можно упомянуть, являются соединения, в которых

(а) каждый  $W^8$  и  $W^{10}$  независимо выбирают из  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , или

предпочтительнее, водорода, и  $W^9$  выбирают из  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b3}$ ,  $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ ,  $-C(O)OR^{e3}$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3x}$ ,  $-OC(O)R^{r3}$ ,  $-OS(O)_2R^{s3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ ; и

(б) каждый  $W^9$  и  $W^{10}$  независимо выбирают из  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , или



предпочтительнее, водорода, и  $W^8$  выбирают из  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b3}$ ,  $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ ,  $-C(O)OR^{e3}$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3x}$ ,  $-OC(O)R^{r3}$ ,  $-OS(O)_2R^{s3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ .

Например, отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $W^8$  и  $W^{10}$  представляют собой атомы водорода, и  $W^9$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ , циклопропил,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(H)C(O)CH_3$ ,  $-N(H)C(O)OC(CH_3)_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)_2$ ,  $-S(O)_2$ -4-морфолинил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-илметил и 1,2,3-тиадиазол-4-ил; или

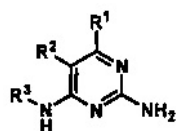
$W^9$  и  $W^{10}$  представляют собой атомы водорода, и  $W^8$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-NMe_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$  или  $-S(O)_2NMe_2$ .

Предпочтительными соединениями формулы I, в которых  $Z^1$  представляет собой гетероарил, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой бензимидазолил, бензодиоксинил, бензоксазолил, имидазолил, имидазопиридинил, индолил, изохинолинил, оксадиазолил, оксазолил, пиазинил, пиазолил, пиридил, пирролидинил, хинолинил, тиазолил, тиофенил и триазолил, при этом гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

Особенно предпочтительными соединениями формулы I, в которых  $Z^1$  представляет собой гетероарил, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой бензимидазол-2-ил, 1,4-бензодиоксин-2-ил, бензоксазол-2-ил, имидазол-1-ил, имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил, индол-3-ил, индол-5-ил, изохинолин-4-ил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,2-оксазол-4-ил, пиазин-3-ил, пиазол-1-ил, пиазол-4-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-5-ил, тиазол-5-ил, тиофен-2-ил, 1,2,3-триазол-4-ил и 1,2,4-триазол-3-ил, при этом гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

Более предпочтительными соединениями формулы I, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $W^6$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CH_3$ , циклопропил,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2NH_2$  и  $-SO_2N(CH_3)_2$ .

В еще одном воплощении изобретение относится к соединению формулы I

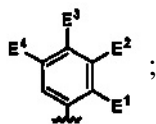


(I)

при этом

$R^1$  представляет собой гетероарил, соединенный с пиримидином формулы I через атом углерода гетероарильного цикла, который замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Y^1$ ,  $-C_{1-6}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими  $Y^2$ , и гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или

несколькими  $Y^3$ ; или арил, представленный



5

$E^1$  представляет собой  $Y^{1a}$  или  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Y^2$ ; и, по меньшей мере, один из  $E^2$ ,  $E^3$  и  $E^4$  представляет собой  $Y^{1b}$  или  $-C_{1-6}$ -алкин, необязательно замещенный одним или несколькими  $Y^2$ ;

10

$R^2$  представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $-C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^1$ , или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^2$ ;

15

$R^3$  представляет собой  $-C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^1$ , или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^2$ ; или

20

$R^2$  и  $R^3$  соединяются вместе с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-8-членного неароматического цикла, при этом соединительное звено, образованное  $R^2$  и  $R^3$ , необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Z^3$  и  $-C_{1-9}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими  $Z^4$ ;

25

каждый  $Y^1$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)N(R^b)R^c$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-N(R^e)R^f$ ,  $-N(R^g)C(O)R^h$ ,  $-N(R^i)C(O)OR^j$ ,  $-N(R^k)C(O)N(R^l)R^m$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^n)S(O)_2R^o$ ,  $-OR^p$ ,  $-OC(O)R^q$ ,  $-OS(O)_2R^r$ ,  $-S(O)_mR^s$ ,  $-S(O)_2N(R^t)R^u$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ;

30

35

$Y^{1a}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)N(R^b)R^c$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-N(R^e)R^f$ ,  $-N(R^g)C(O)R^h$ ,  $-N(R^i)C(O)OR^j$ ,  $-N(R^k)C(O)N(R^l)R^m$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^n)S(O)_2R^o$ ,  $-OR^{px}$ ,  $-OC(O)R^q$ ,  $-OS(O)_2R^r$ ,  $-S(O)_mR^s$ ,  $-S(O)_2N(R^t)R^u$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ;

40

45

$Y^{1b}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)N(R^b)R^c$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $-N(R^e)R^f$ ,  $-N(R^g)C(O)R^h$ ,  $-N(R^i)C(O)OR^j$ ,  $-N(R^k)C(O)N(R^l)R^m$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^n)S(O)_2R^o$ ,  $-OR^p$ ,  $-OC(O)R^q$ ,  $-OS(O)_2R^r$ ,  $-S(O)_mR^s$ ,  $-S(O)_2N(R^t)R^u$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним

или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ;

каждый  $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^g, R^h, R^i, R^k, R^l, R^m, R^n, R^p, R^q, R^s, R^t$  и  $R^u$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ; или

любые два  $R^b$  и  $R^c, R^e$  и  $R^f, R^l$  и  $R^m$  и/или  $R^l$  and  $R^u$  соединены вместе с образованием вместе в атоме азота, к которому они присоединены, 3-8-членного моноциклического или бициклического цикла, который необязательно содержит один или два других гетероатома, и который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2, -C_{1-3}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , и =O;

каждый  $R^f, R^j, R^o, R^r$  и  $R^{px}$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ;

каждый  $Y^2$  независимо представляет собой галоген,  $-CN, -C(O)R^{b1}, -C(O)N(R^{c1})R^{d1}, -C(O)OR^{e1}, -N(R^{f1})R^{g1}, -N(R^{h1})C(O)R^{i1}, -N(R^{j1})C(O)OR^{k1}, -N(R^{l1})C(O)N(R^{m1})R^{n1}, -N(R^{o1})S(O)_2R^{p1}, -OR^{q1}, -OC(O)R^{r1}, -OS(O)_2R^{s1}, -S(O)_mR^{t1}, -S(O)_2N(R^{u1})R^{v1}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , или =O;

каждый  $Y^3$  независимо представляет собой галоген,  $-R^{a1}, -CN, -C(O)R^{b1}, -C(O)N(R^{c1})R^{d1}, -C(O)OR^{e1}, -N(R^{f1})R^{g1}, -N(R^{h1})C(O)R^{i1}, -N(R^{j1})C(O)OR^{k1}, -N(R^{l1})C(O)N(R^{m1})R^{n1}, -N(R^{o1})S(O)_2R^{p1}, -OR^{q1}, -OC(O)R^{r1}, -OS(O)_2R^{s1}, -S(O)_mR^{t1}, -S(O)_2N(R^{u1})R^{v1}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , или =O;

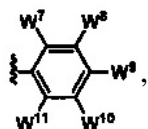
каждый  $R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1}, R^{f1}, R^{h1}, R^{i1}, R^{j1}, R^{l1}, R^{m1}, R^{n1}, R^{o1}, R^{q1}, R^{r1}, R^{t1}, R^{u1}$  и

$R^{v1}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ; или

любые два  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$ ,  $R^{f1}$  и  $R^{g1}$ ,  $R^{m1}$  и  $R^{n1}$  и/или  $R^{u1}$  и  $R^{v1}$  соединены вместе с образованием вместе в атоме азота, к которому они присоединены, 3-8-членного моноциклического или бициклического цикла, который необязательно содержит один или два гетероатома, и который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ ,  $C_{1-3}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , и =O;

каждый  $R^{g1}$ ,  $R^{k1}$ ,  $R^{p1}$  и  $R^{s1}$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^1$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^2$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ;

каждый  $Z^1$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b2}$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-C(O)OR^{e2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-OC(O)R^{r2}$ ,  $-OS(O)_2R^{s2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, представленный



гетероарил, имеющий 1-3 атома азота, один атом кислорода и/или один атом серы, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или =O;

каждый  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо представляет собой галоген,  $-R^{a2}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b2}$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-C(O)OR^{e2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-OC(O)R^{r2}$ ,  $-OS(O)_2R^{s2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ;

каждый  $Z^4$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b2}$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,

$-C(O)OR^{e2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-OC(O)R^{r2}$ ,  $-OS(O)_2R^{s2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или =O;

каждый  $R^{a2}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{c2}$ ,  $R^{d2}$ ,  $R^{e2}$ ,  $R^{f2}$ ,  $R^{h2}$ ,  $R^{i2}$ ,  $R^{j2}$ ,  $R^{l2}$ ,  $R^{m2}$ ,  $R^{n2}$ ,  $R^{o2}$ ,  $R^{r2}$ ,  $R^{t2}$ ,  $R^{u2}$  и  $R^{v2}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^4$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ; или

любые два  $R^{c2}$  и  $R^{d2}$ ,  $R^{f2}$  и  $R^{g2}$ ,  $R^{m2}$  и  $R^{n2}$  и/или  $R^{u2}$  и  $R^{v2}$  соединены вместе с образованием вместе в атоме азота, к которому они присоединены, 3-8-членного моноциклического или бициклического цикла, который необязательно содержит один или два гетероатома, и который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ ,  $C_{1-3}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^4$ , и =O;

каждый  $R^{g2}$ ,  $R^{k2}$ ,  $R^{p2}$ ,  $R^{q2}$  и  $R^{s2}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^4$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ;

каждый  $W^1$  и  $W^4$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3}$ ,  $-OC(O)R^{r3}$ ,  $-OS(O)_2R^{s3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или =O;

каждый  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^5$  и  $W^6$  независимо представляет собой галоген,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b3}$ ,  $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ ,  $-C(O)OR^{e3}$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3}$ ,  $-OC(O)R^{r3}$ ,  $-OS(O)_2R^{s3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими

заместителями, выбранными из  $G^2$ , гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или =O;

каждый  $W^7, W^8, W^9, W^{10}$  и  $W^{11}$  независимо представляет собой водород, галоген,  
 5  $-R^{a3}, -CN, -C(O)R^{b3}, -C(O)N(R^{c3})R^{d3}, -C(O)OR^{e3}, -N(R^{f3})R^{g3}, -N(R^{h3})C(O)R^{i3}, -N(R^{j3})C(O)OR^{k3}, -N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}, -N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}, -OR^{q3}, -OC(O)R^{r3}, -OS(O)_2R^{s3}, -S(O)_mR^{t3}, -S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  
 10 заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ ;

каждый  $R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{e3}, R^{f3}, R^{h3}, R^{i3}, R^{j3}, R^{l3}, R^{m3}, R^{n3}, R^{o3}, R^{q3}, R^{r3}, R^{t3}, R^{u3}$  и  
 15  $R^{v3}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $G^3$ ; или

любые два  $R^{c3}$  и  $R^{d3}, R^{f3}$  и  $R^{g3}, R^{m3}$  и  $R^{n3}$  и/или  $R^{u3}$  и  $R^{v3}$  соединены вместе с образованием вместе в атоме азота, к которому они присоединены, 4-6-членного  
 20 цикла, который необязательно содержит один гетероатом и который необязательно замещен одним или несколькими  $G^2$ ;

каждый  $R^{g3}, R^{k3}, R^{p3}, R^{q3}$  и  $R^{s3}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,

необязательно замещенный одним или несколькими  $G^3$ ;

каждый  $G^1$  и  $G^2$  независимо представляет собой галоген,  $-R^{a4}, -CN, -C(O)R^{b4}, -C(O)N(R^{c4})R^{d4}, -C(O)OR^{e4}, -N(R^{f4})R^{g4}, -N(R^{h4})C(O)R^{i4}, -N(R^{j4})C(O)OR^{k4}, -N(R^{l4})C(O)N(R^{m4})R^{n4}, -N(R^{o4})S(O)_2R^{p4}, -OR^{q4}, -OC(O)R^{r4}, -OS(O)_2R^{s4}, -S(O)_mR^{t4}, -S(O)_2N(R^{u4})R^{v4}$  или =O;

$G^3$  представляет собой галоген,  $-CN, -C(O)R^{b4}, -C(O)N(R^{c4})R^{d4}, -C(O)OR^{e4}, -N(R^{f4})R^{g4}, -N(R^{h4})C(O)R^{i4}, -N(R^{j4})C(O)OR^{k4}, -N(R^{l4})C(O)N(R^{m4})R^{n4}, -N(R^{o4})S(O)_2R^{p4}, -OR^{q4}, -OC(O)R^{r4}, -OS(O)_2R^{s4}, -S(O)_mR^{t4}, -S(O)_2N(R^{u4})R^{v4}$  или =O;

каждый  $R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, R^{d4}, R^{e4}, R^{f4}, R^{h4}, R^{i4}, R^{j4}, R^{l4}, R^{m4}, R^{n4}, R^{o4}, R^{q4}, R^{r4}, R^{t4}, R^{u4}$  и  
 35  $R^{v4}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими -F; или

любые два  $R^{c4}$  и  $R^{d4}, R^{f4}$  и  $R^{g4}, R^{m4}$  и  $R^{n4}$  и/или  $R^{u4}$  и  $R^{v4}$  соединены вместе с образованием вместе в атоме азота, к которому они присоединены, 3-6-членного  
 40 цикла, который необязательно замещен одним или несколькими -F,  $-CH_3, -CH_2CH_3, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CF_3$  или =O;

каждый  $R^{g4}, R^{k4}, R^{p4}$  и  $R^{s4}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими -F;

каждый  $m$  независимо равен 0, 1 или 2;

при условии, что соединение формулы I не представляет собой

$N^4$ -циклпропил-6-(4-метокси-2-метилфенил)-2,4-пиримидиндиамин;  
 или его фармацевтически приемлемой соли;

и указанные соединения в данном описании могут называться «соединениями по изобретению».

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Такие соли могут быть образованы обычными способами, например, взаимодействием формы свободной кислоты или свободного основания соединения формулы I с одним или несколькими эквивалентами соответствующих кислоты или основания, необязательно, в растворителе или в среде, в которой соль нерастворима, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с использованием стандартных методов (например, в вакууме, сушкой вымораживанием или фильтрацией). Соли также можно получить путем обмена противоиона соединения по изобретению в форме соли на другой противоион, например, с использованием подходящей ионообменной смолы. Во избежание сомнений сольваты также включены в объем изобретения.

Соединения по изобретению могут содержать двойные связи и, таким образом, могут существовать в виде геометрических изомеров E (entgegen) и Z (zusammen) около каждой отдельной двойной связи. Все такие изомеры и их смеси включены в объем изобретения.

Соединения по изобретению также могут показывать таутомерию. Все таутомерные формы и их смеси включены в объем изобретения.

Соединения по изобретению также могут содержать один или больше асимметричных атомов углерода и поэтому могут показывать оптическую изомерию и/или диастереоизомерию. Диастереоизомеры можно разделить с использованием обычных методов, например, хроматографии или фракционной кристаллизации. Различные стереоизомеры можно выделить, разделяя рацемическую или другую смесь соединений с использованием обычных методов, например, фракционной кристаллизации или ВЭЖХ. С другой стороны, желательные оптические изомеры можно получить взаимодействием соответствующих оптически активных исходных материалов в условиях, которые не вызывают рацемизации или эпимеризации (т.е. методом «хирального пула»), путем взаимодействия исходного материала с «хиральным вспомогательным веществом», которое впоследствии можно удалить на подходящей стадии, путем дериватизации (т.е. расщепления, включая динамическое расщепление), например, гомохиральной кислотой с последующим разделением диастереомерных производных обычными способами, такими как хроматография, или взаимодействием с соответствующим хиральным реагентом или хиральным катализатором, все в условиях, известных специалисту. Все стереоизомеры и их смеси включены в объем изобретения.

Если не указано иное, C<sub>1-q</sub>-алкильные группы (где q является верхним пределом интервала), определенные в данном описании, могут быть линейными или, когда имеется достаточное число (т.е. минимум два или три в соответствующем случае) атомов углерода, разветвленными и/или циклическими (с образованием, таким образом, C<sub>3-q</sub>-циклоалкильной группы). Когда имеется достаточное число (т.е. минимум четыре) атомов углерода, такие группы также могут быть частично циклическими. Такие алкильные группы также могут быть насыщенными или, когда имеется достаточное число (т.е. минимум два) атомов углерода, ненасыщенными (с образованием, например, C<sub>2-q</sub>-алкенильной или C<sub>2-q</sub>-алкинильной группы).

Если не указано иное, C<sub>1-q</sub>-алкиленовые группы (где q является верхним пределом интервала), определенные в данном описании, могут быть (подобно определению C<sub>1-q</sub>-алкила) линейными или, когда имеется достаточное число (т.е. минимум два или три в соответствующем случае) атомов углерода, разветвленными и/или циклическими

(с образованием, таким образом,  $C_{3-q}$ -циклоалкиленовой группы). Когда имеется достаточное число (т.е. минимум четыре) атомов углерода, такие группы также могут быть частично циклическими. Такие алкиленовые группы также могут быть насыщенными или, когда имеется достаточное число (т.е. минимум два) атомов углерода, ненасыщенными (с образованием, например,  $C_{2-q}$ -алкениленовой или  $C_{2-q}$ -алкиниленовой группы). Определенные алкиленовые группы, которые могут упоминаться, включают группы, которые являются линейными и насыщенными.

Термин «галоген», используемый в данном описании, включает фтор, хлор, бром и иод (например, фтор и хлор).

Гетероциклоалкильные группы, которые могут упоминаться, включают неароматические моноциклические и бициклические гетероциклоалкильные группы (которые также могут быть мостиковыми), в которых, по меньшей мере, один (например, один-четыре) из атомов в циклической системе является иным, чем атом углерода (т.е. гетероатомом), и в которых общее число атомов в циклической системе составляет от трех до двенадцати (например, от пяти до десяти, и наиболее предпочтительно, от трех до восьми, например, 5-6-членную гетероциклоалкильную группу). Кроме того, такие гетероциклоалкильные группы могут быть насыщенными или ненасыщенными, содержащими одну или больше двойных связей и/или тройных связей, с образованием, например,  $C_{2-q}$ - (например,  $C_{4-q}$ -) гетероциклоалкильной (где  $q$  является верхним пределом интервала) или  $C_{7-q}$ -гетероциклоалкильной группы.

$C_{2-q}$ -Гетероциклоалкильные группы, которые могут упоминаться, включают 7-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 6-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, азиридинил, азетидинил, дигидропиранил, дигидропиридил, дигидропирролил (включая 2,5-дигидропирролил), диоксоланил (включая 1,3-диоксоланил), диоксанил (включая 1,3-диоксанил и 1,4-диоксанил), дитианил (включая 1,4-дитианил), дитиоланил (включая 1,3-дитиоланил), имидазолидинил, имидазолинил, морфолинил, 7-оксабицикло[2.2.1]гептанил, 6-оксабицикло[3.2.1]октанил, оксетанил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолидинил, пирролидинонил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, сульфоланил, 3-сульфоленил, тетрагидропиранил, тетрагидрофурил, тетрагидропиридил (такой как 1,2,3,4-тетрагидропиридил и 1,2,3,6-тетрагидропиридил), тиетанил, тииранил, тиоланил, тиоморфолинил, тритианил (включая 1,3,5-тритианил), тропанил и т.п. Заместители в гетероциклоалкильных группах могут, в соответствующем случае, располагаться у любого атома в циклической системе, включая гетероатом. Кроме того, в случае, когда заместитель представляет собой другое циклическое соединение, тогда циклическое соединение может присоединяться через один атом в гетероциклоалкильной группе с образованием так называемого «спиро»-соединения. Место присоединения гетероциклоалкильных групп может находиться у любого атома в циклической системе, включая (в соответствующем случае) гетероатом (такой как атом азота) или атом в любом конденсированном карбоцикле, который может присутствовать как часть циклической системы. Гетероциклоалкильные группы также могут находиться в N- или S-окисленной форме. При каждом упоминании в данном описании гетероциклоалкильная группа предпочтительно представляет собой 3-8-членную гетероциклоалкильную группу (например, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу).

Термин «арил», когда используется в данном описании, включает  $C_{6-14}$ - (например,  $C_{6-10}$ -)ароматические группы. Такие группы могут быть моноциклическими или бициклическими, и когда являются бициклическими, могут быть ароматическими



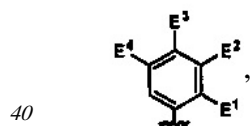
полностью или частично. С<sub>6-10</sub>-Арильные группы, которые можно упомянуть, включают фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, инданил и т.п. (например, фенил, нафтил и т.п.). Во избежание сомнений местом присоединения заместителей в арильных группах может быть любой атом углерода циклической системы.

5 Термин «гетероарил», когда используется в данном описании, включает 5-10-членные гетероароматические группы, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из атомов кислорода, азота и/или серы. Такие гетероарильные группы могут включать один или два цикла, из которых, по меньшей мере, один является ароматическим. Заместители в гетероарильных/гетероароматических группах могут, в соответствующем  
10 случае, располагаться у любого атома в циклической системе, включая гетероатом. Местом присоединения гетероарильных/гетероароматических групп может быть любой атом в циклической системе, включая (в соответствующем случае) гетероатом. Бициклические гетероарильные/гетероароматические группы могут включать бензольный цикл, конденсированный с одним или несколькими другими ароматическими  
15 или неароматическими гетероциклами, В таком случае местом присоединения полициклической гетероарильной/гетероароматической группы может быть любой цикл, включая бензольный цикл гетероарильной/гетероароматической или гетероциклоалкильной группы. Примеры гетероарильных/гетероароматических групп, которые можно упомянуть, включают пиридинил, пирролил, фуранил, тиофенил,  
20 оксадиазолил, тиадiazолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, имидазопиримидинил, пиримидинил, индолил, азаиндолил, пиразинил, индазолил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, бензофуранил, бензотиофенил, бензоимидазолил, бензоксазолил, бензотиазолил и бензотриазолил. Оксиды гетероарильных/гетероароматических групп также входят в  
25 объем изобретения (например, N-оксиды). Как указывалось выше, гетероарил включает полициклические (например, бициклические) группы, в которых один цикл является ароматическим (а другой может быть, а может и не быть ароматическим). Поэтому другие гетероарильные группы, которые можно упомянуть, включают, например, бензо  
30 [1,3]диоксолил, бензо[1,4]диоксинил, индолинил, 5Н,6Н,7Н-пирроло[1,2-б]пиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил и подобные группы.

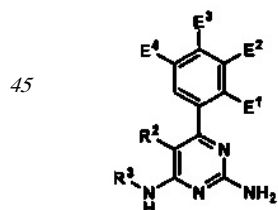
Гетероатомы, которые можно упомянуть, включают атомы фосфора, кремния, бора и, предпочтительно, кислорода, азота и серы.

Во избежание сомнений в случаях, в которых в соединении имеется идентичность двух или большего числа заместителей, соответствующие заместители не зависят друг  
35 от друга.

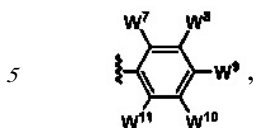
Во избежание сомнений, когда R<sup>1</sup> определяется как



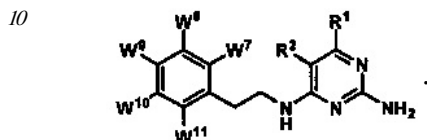
он соединяется с остальной частью формулы I связью, прерываемой волнистой линией, и формула I может быть представлена в виде



Подобным образом, когда  $R^3$  представляет собой  $-C_{1-12}$ -алкил, замещенный  $Z^1$ , и  $Z^1$  представлен



тогда, если, например,  $R^3$  представляет собой  $C_2$ -алкил, формула I может быть представлена в виде



Настоящее изобретение также охватывает меченные изотопами соединения по  
 15 настоящему изобретению, которые идентичны описанным в данном описании соединениям, но фактически один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового  
 числа, обычно обнаруживаемых в природе (или наиболее распространенных из обнаруживаемых в природе). Все изотопы любого определенного атома или элемента,  
 20 описанных в данном описании, рассматриваются в объеме соединений по изобретению. Следовательно, соединения по изобретению также включают дейтерированные соединения, т.е. в которых один или несколько атомов водорода заменены изотопом водорода дейтерием.

Все отдельные особенности (например, предпочтительные особенности), упомянутые  
 25 в данном описании, могут рассматриваться по отдельности или в комбинации с любой другой особенностью (включая предпочтительные особенности), упомянутой в данном описании (следовательно, предпочтительные особенности могут рассматриваться в сочетании с другими предпочтительными особенностями или независимо от них).

Специалисту будет понятно, что соединения по изобретению, которые являются  
 30 предметом данного изобретения, включают соединения, которые являются устойчивыми. Иными словами, соединения по изобретению включают соединения, которые являются достаточно стойкими для того, чтобы сохраниться при выделении из, например, реакционной смеси до применимой степени чистоты.

Отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения,  
 35 в которых

$R^2$  представляет собой водород или  $-C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^1$ ;

и

40  $R^3$  представляет собой  $-C_{1-12}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^1$ , или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Z^2$ .

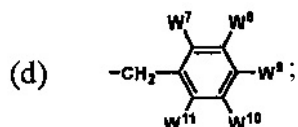
Например, соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения,  
 45 в которых  $R^2$  представляет собой метил или, предпочтительно, водород, и  $R^3$  представляет собой

(а)  $-C_{1-12}$ -алкил (например,  $-C_{1-6}$ -алкил), необязательно замещенный двумя или,

предпочтительно, одним  $Z^1$ , или

(b)  $-C_{2-6}$ -алкил, необязательно замещенный двумя или, предпочтительно, одним  $Z^1$ , или гетероциклоалкил, необязательно замещенный двумя или, предпочтительно, одним  $Z^2$ ; или

(c)  $-C_{1-2}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $-F$ ; или



(e)  $-C_{1-12}$ -алкил (например,  $-C_{1-6}$ -алкил), замещенный гетероарилом с 1-3 атомами азота, одним атомом кислорода и/или одним атомом серы, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^3$ ; или

(f)  $-C_{3-6}$ -алкил или гетероциклоалкил, выбранный из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклопропилметила, циклобутилметила, циклопентилметила, циклопропилэтила, циклобутилэтила, циклопропилпропила, оксетанила, тетрагидрофурила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила или морфолинила, при этом  $C_{3-6}$ -алкил необязательно замещен двумя или, предпочтительно, одним  $Z^1$ , и гетероциклоалкил необязательно замещен двумя или, предпочтительно, одним  $Z^2$ .

Отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

$R^2$  и  $R^3$  соединены вместе с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-8-членного (например, 5-6-членного) неароматического цикла, при этом соединительное звено, образованное  $R^2$  и  $R^3$ , необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Z^3$  или  $-C_{1-9}$ -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими  $Z^4$ .

Например, соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $R^2$  и  $R^3$  соединены вместе с образованием вместе с атомами, к которым они присоединены, 5-6-членного неароматического цикла, при этом неароматический цикл является

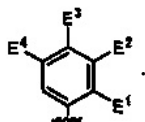
(a) незамещенным или

(b) замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Z^3$ ; или

(c) замещен  $-C_{1-9}$ -алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими  $Z^4$ ; или

(d) замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $Z^3$ , и замещен  $C_{1-9}$ -алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими  $Z^4$ .

Отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $R^1$  представляет собой



Предпочтительные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

$E^1$  представляет собой  $Y^{1a}$  или  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или  
5 несколькими  $Y^2$ ; и, по меньшей мере, один из  $E^2$ ,  $E^3$  и  $E^4$  (предпочтительно, по меньшей мере, один из  $E^2$  и  $E^4$ ) представляет собой  $Y^{1b}$  или  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $Y^2$ .

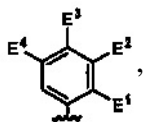
Отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения,  
10 в которых  $R^1$  представляет собой гетероарил.

Предпочтительные соединения формулы I, в которых  $R^1$  представляет собой гетероарил, которые можно упомянуть, представляют собой соединения, в которых  $R^1$  представляет собой бензофуранил, бензотиофенил, дигидробензофуранил, индазолил,  
15 индолил, изохинолинил, изоксазолил, пиридинил, пирролил и хинолинил.

Особенно предпочтительными соединениями формулы I, в которых  $R^1$  представляет собой гетероарил, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $R^1$  представляет собой бензофуран-3-ил, бензотиофен-3-ил, дигидробензофуран-7-ил, индол-3-ил, индол-4-ил, индол-5-ил, изохинолин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил,  
20 пиррол-2-ил и хинолин-5-ил.

Например, соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $R^1$  представляет собой индолил, например, индол-3-ил, индол-4-ил или индол-5-ил, где индолил необязательно замещен по атому азота  $-S(O)_2Ar^x$ , где  $Ar^x$  представляет собой арил или гетероарил, предпочтительно, необязательно замещенный фенил,  
25 например, незамещенный фенил или фенил, замещенный в положении 4 -F, -Cl,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ .

Отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения,  
30 в которых  $R^1$  представлен



где

$E^3$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  представляет собой -F, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ ; или

$E^3$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

40  $E^1$  представляет собой -F, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ ; или

$E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ ; или

$E^1$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ , -CN или -N  
45 (H)C(O)CH=CH<sub>2</sub>; или

$E^2$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  представляет собой -F, и  $E^3$  представляет собой -F или фенил; или

$E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^3$  представляет собой -F или -Cl; или

$E^1$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $E^3$  представляет собой  $-Cl$  или  $-OCH_2$ -фенил; или

$E^1$  представляет собой  $-OCH_3$ , и  $E^3$  представляет собой  $-F$ ; или

$E^2$  и  $E^3$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  представляет собой  $-F$ , и  $E^4$  представляет собой  $-Cl$ ,  $-CH_3$  или  $-CN$ ; или

$E^1$  представляет собой  $-Cl$ , и  $E^4$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  или  $-OCH_3$ ;

или

$E^1$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $E^4$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-N(H)C(O)CH=CH_2$  или  $-S(O)_2(4\text{-морфолинил})$ ; или

$E^1$  представляет собой  $-CF_3$ , и  $E^4$  представляет собой  $-F$  или  $-CF_3$ ; или

$E^1$  представляет собой  $-CN$ , и  $E^4$  представляет собой  $-Cl$ ; или

$E^1$  представляет собой  $-OCH_3$ , и  $E^4$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $Br$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CN$  или  $-OCH_3$ ; или

$E^1$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

$E^2$  представляет собой  $-F$ , и  $E^3$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OH$  или  $-OCH_3$ ; или

$E^2$  представляет собой  $-Cl$ , и  $E^3$  представляет собой  $-F$  или  $-C(O)(4\text{-морфолинил})$ ; или

$E^2$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $E^3$  представляет собой  $-F$  или  $-OCH_3$ ; или

$E^1$  представляет собой  $-OCH_3$ , и  $E^3$  представляет собой  $-OH$ ; или

$E^1$  представляет собой  $-CH_2OCH_3$ , и  $E^3$  представляет собой (пиперидин-4-ил)метокси или ((1-трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метокси; или

$E^1$  и  $E^3$  представляют собой атомы водорода; и

$E^2$  и  $E^4$  представляют собой  $-F$ ; или

$E^2$  и  $E^4$  представляют собой  $-CF_3$ ; или

$E^4$  представляет собой водород; и

$E^1$ ,  $E^2$  и  $E^3$  представляют собой  $-F$ ; или

$E^1$  и  $E^2$  представляют собой  $-Cl$ , и  $E^3$  представляет собой  $-Cl$ ,  $-OH$  или  $-OCH_3$ ; или

$E^1$  и  $E^3$  представляют собой  $-CH_3$ , и  $E^3$  представляет собой  $-F$  или  $-OCH_3$ ; или

$E^2$  и  $E^3$  представляют собой  $-Cl$ , и  $E^1$  представляет собой  $-CH_3$ ; или

$E^2$  представляет собой водород; и

$E^1$ ,  $E^3$  и  $E^4$  представляют собой  $-F$ ; или

$E^3$  и  $E^4$  представляют собой  $-Cl$ , и  $E^1$  представляет собой  $-CH_3$ ; или

$E^1$  и  $E^4$  представляют собой  $-Cl$ , и  $E^1$  представляет собой  $-OCH_3$ ; или

$E^1$  и  $E^4$  представляют собой  $-CH_3$ , и  $E^3$  представляет собой  $-F$ ,  $-CH_3$  или  $-OCH_3$ ; или

$E^1$  представляет собой  $-F$ ,  $E^3$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $E^4$  представляет собой  $-Cl$ ;

или

$E^1$  представляет собой -Cl,  $E^3$  представляет собой -F, и  $E^4$  представляет собой -CH<sub>3</sub>;  
или

$E^1$  представляет собой -Cl,  $E^3$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -F;  
или

$E^1$  и  $E^4$  представляют собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -F; или

$E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>,  $E^4$  представляет собой -Cl, и  $E^3$  представляет собой  
-CF<sub>3</sub> или -OCH<sub>3</sub>; или

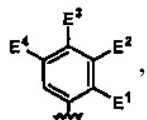
$E^1$  представляет собой водород; и

$E^2$  и  $E^4$  представляют собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -OH; или

$E^3$  представляет собой водород; и

$E^1$  и  $E^2$  представляют собой -Cl, и  $E^4$  представляет собой -CH<sub>3</sub>.

Предпочтительные отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть,  
включают соединения, в которых R<sup>1</sup> представлен



где

$E^3$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  представляет собой -F, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl или -CF<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^2$  представляет собой -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^2$  представляет собой -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CN или -N(H)C(O)  
CH=CH<sub>2</sub>; или

$E^2$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  и  $E^3$  представляют собой -F; или

$E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^3$  представляет собой -F или -Cl; или

$E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^3$  представляет собой -Cl; или

$E^2$  и  $E^3$  представляют собой атомы водорода; и

$E^1$  представляет собой -F, и  $E^4$  представляет собой -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CN; или

$E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^4$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN или -N(H)  
C(O)CH=CH; или

$E^1$  представляет собой -CF<sub>3</sub>, и  $E^4$  представляет собой -F или -CF<sub>3</sub>; или

$E^1$  представляет собой -CN, и  $E^4$  представляет собой -Cl; или

$E^4$  представляет собой водород; и

$E^1$ ,  $E^2$  и  $E^3$  представляют собой -F; или

$E^1$  и  $E^2$  представляют собой  $-CH_3$ , и  $E^3$  представляет собой  $-F_3$ ; или

$E^2$  и  $E^3$  представляют собой  $-Cl$ , и  $E^1$  представляет собой  $-CH_3$ ; или

$E^2$  представляет собой водород; и

$E^1$ ,  $E^3$  и  $E^4$  представляют собой  $-F$ ; или

$E^3$  и  $E^4$  представляют собой  $-Cl$ , и  $E^1$  представляет собой  $-CH_3$ ; или

$E^1$  и  $E^4$  представляют собой  $-CH_3$ , и  $E^3$  представляет собой  $-F$  или  $-CH_3$ ; или

$E^1$  представляет собой  $-F$ ,  $E^3$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $E^4$  представляет собой  $-Cl$ ;

или

$E^1$  представляет собой  $-Cl$ ,  $E^3$  представляет собой  $-F$ , и  $E^4$  представляет собой  $-CH_3$ ;

или

$E^1$  представляет собой  $-Cl$ ,  $E^3$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $E^4$  представляет собой  $-F$ ;

или

$E^1$  и  $E^4$  представляют собой  $-CH_3$ , и  $E^3$  представляет собой  $-F$ ; или

$E^1$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $E^3$  представляет собой  $-CF_3$ , и  $E^4$  представляет собой  $-Cl$ ; или

$E^1$  представляет собой водород; и

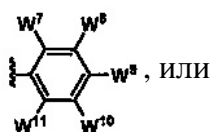
$E^2$  и  $E^4$  представляют собой  $-CH_3$ , и  $E^3$  представляет собой  $-OH$ ; или

$E^3$  представляет собой водород; и

$E^1$  и  $E^2$  представляют собой  $-Cl$ , и  $E^4$  представляет собой  $-CH_3$ .

Предпочтительные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

(а)  $Z^1$  отсутствует или выбран из  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b2}$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-C(O)OR^{e2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ , гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арила, представленного



гетероарила, имеющего 1-3-атома азота, один атом кислорода и/или один атом серы, и необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ; или

(б)  $Z^2$  отсутствует или выбран из  $-F$ ,  $-R^{a2}$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ , гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарила, необязательно замещенного

одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

Другие предпочтительные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых

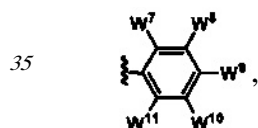
5 (a)  $Z^3$  отсутствует или выбран из  $-F$ ,  $-R^{a2}$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ , гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арила, необязательно замещенного одним или несколькими  
10 заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ ; и/или

(b)  $Z^4$  отсутствует или выбран из  $-F$ ,  $-C(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-N(R^{f2})R^{g2}$ ,  $-N(R^{h2})C(O)R^{i2}$ ,  $-N(R^{j2})C(O)OR^{k2}$ ,  $-N(R^{l2})C(O)N(R^{m2})R^{n2}$ ,  $-N(R^{o2})S(O)_2R^{p2}$ ,  $-OR^{q2}$ ,  $-S(O)_mR^{t2}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u2})R^{v2}$ ,  
15 гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ , арила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

20 Особенно предпочтительные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-(O)N(R^{c2})R^{d2}$ ,  $-C(O)-(4\text{-морфолинил})$ ,  $-C(O)OEt$ ,  $-N(H)C(O)Me$ ,  $-N(H)C(O)R^{i2}$ ,  $-N(H)C(O)CH_2NMe_2$ ,  $-N(H)C(O)OCMe_3$ ,  $-N(H)C(O)OCH_2Ph$ ,  $-N(Me)C(O)OCMe_3$ ,  $-N(H)C(O)N(H)Me$ ,  $-N(H)C(O)N(H)CHMe_2$ ,  $-N(H)S(O)_2Me$ ,  $-OMe$ ,  $-OCF_3$  и  $-OEt$ .

Предпочтительными соединениями формулы I, где  $Z^1$  представляет собой гетероциклоалкил, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $Z^1$   
30 представляет собой дигидропиридинил, имидазолинил, морфолинил, оксанил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил и хинуклидинил, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^5$ .

Предпочтительными соединениями формулы I, где  $Z^1$  представляет собой



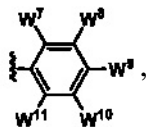
которые можно упомянуть, являются соединения, в которых каждый из  $W^7$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-R^{a3}$  или  $-CN$ ; и

40 один из  $W^8$  и  $W^9$  представляет собой водород, галоген,  $-R^{a3}$  или  $-CN$ , и другой представляет собой галоген,  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{b3}$ ,  $-C(O)N(R^{c3})R^{d3}$ ,  $-C(O)OR^{e3}$ ,  $-N(R^{f3})R^{g3}$ ,  $-N(R^{h3})C(O)R^{i3}$ ,  $-N(R^{j3})C(O)OR^{k3}$ ,  $-N(R^{l3})C(O)N(R^{m3})R^{n3}$ ,  $-N(R^{o3})S(O)_2R^{p3}$ ,  $-OR^{q3}$ ,  $-OC(O)R^{r3}$ ,  $-OS(O)_2R^{s3}$ ,  $-S(O)_mR^{t3}$ ,  $-S(O)_2N(R^{u3})R^{v3}$ , гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из



$G^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ .

Особенно предпочтительными соединениями формулы I, где  $Z^1$  представляет собой



10 которые можно упомянуть, являются соединения, в которых каждый из  $W^7$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  независимо представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или, предпочтительнее, водород; и

один из  $W^8$  и  $W^9$  (предпочтительно,  $W^8$ ) представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или, 15 предпочтительнее, водород, и другой (предпочтительно,  $W^9$ ) представляет собой галоген, -R<sup>a3</sup>, -CN, -C(O)R<sup>b3</sup>, -C(O)N(R<sup>c3</sup>)R<sup>d3</sup>, -C(O)OR<sup>e3</sup>, -N(R<sup>f3</sup>)R<sup>g3</sup>, -N(R<sup>h3</sup>)C(O)R<sup>i3</sup>, -N(R<sup>j3</sup>)C(O)OR<sup>k3</sup>, -N(R<sup>l3</sup>)C(O)N(R<sup>m3</sup>)R<sup>n3</sup>, -N(R<sup>o3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>p3</sup>, -OR<sup>q3x</sup>, -OC(O)R<sup>r3</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>s3</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u3</sup>)R<sup>v3</sup>, гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими 20 заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ .

Например, отдельные соединения формулы I, которые можно упомянуть, включают 25 соединения, в которых

(a)  $W^8$ ,  $W^9$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  представляют собой атомы водорода, и  $W^7$  представляет собой -Cl или -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; или

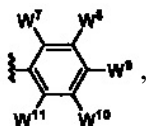
(b)  $W^7$ ,  $W^9$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  представляют собой атомы водорода, и  $W^8$  представляет собой 30 -F, -Br, -CN, -N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> или -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; или

(c)  $W^7$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  представляют собой атомы водорода, и

(i)  $W^8$  и  $W^9$  представляют собой -F или -Cl; или

(ii)  $W^8$  представляет собой -F, и  $W^9$  представляет собой -CH<sub>3</sub>.

35 Более предпочтительными отдельными соединениями формулы I, где Z представляет собой



которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $W^7$ ,  $W^8$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  45 представляют собой атомы водорода, и  $W^9$  представляет собой галоген, -R<sup>a3</sup>, -CN, -C(O)R<sup>b3</sup>, -C(O)N(R<sup>c3</sup>)R<sup>d3</sup>, -C(O)OR<sup>e3</sup>, -N(R<sup>f3</sup>)R<sup>g3</sup>, -N(R<sup>h3</sup>)C(O)R<sup>i3</sup>, -N(R<sup>j3</sup>)C(O)OR<sup>k3</sup>, -N(R<sup>l3</sup>)C(O)N(R<sup>m3</sup>)R<sup>n3</sup>, -N(R<sup>o3</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>p3</sup>, -OR<sup>q3x</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u3</sup>)R<sup>v3</sup>, гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,

выбранными из  $G^2$ , или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ .

Например, более предпочтительными отдельными соединениями формулы I, которые  
5 можно упомянуть, являются соединения, в которых  $W^7$ ,  $W^8$ ,  $W^{10}$  и  $W^{11}$  представляют собой атомы водорода, и  $W^9$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, циклопропил, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)CH<sub>3</sub>, -N(H)C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-4-морфолинил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метилпиперидин-1-илметили 1,2,3  
10 -тиадиазол-4-ил.

Предпочтительными соединениями формулы I, где  $Z^1$  представляет собой гетероарил, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой бензимидазолил, бензодиоксинил, бензоксазол, фуранил, имидазолил,  
15 имидазопиридинил, индолил, изохинолинил, оксадиазолил, оксазолил, пиазинил, пиазолил, пиридил, пирролопиридинил, хинолинил, тиазолил, тиофенил и триазолил, при этом гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

Особенно предпочтительными соединениями формулы I, где  $Z^1$  представляет собой  
20 гетероарил, которые можно упомянуть, являются соединения, в которых  $Z^1$  представляет собой бензимидазол-2-ил, 1,4-бензодиоксин-2-ил, бензоксазол-2-ил, фуран-2-ил, имидазол-1-ил, имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил, индол-3-ил, индол-5-ил, изохинолин-4-ил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,2-оксазол-4-ил, пиазин-3-ил, пиазол-1-ил, пиазол-4-ил,  
25 пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-5-ил, тиазол-5-ил, тиофен-2-ил 1,2,3-триазол-4-ил и 1,2,4-триазол-3-ил, при этом гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ .

Более предпочтительными отдельными соединениями формулы I, которые можно  
30 упомянуть, являются соединения, в которых  $W^6$  представляет собой -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub>, циклопропил, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> и -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

В одном воплощении соединение по изобретению выбирают из соединений примеров 1-454.

Как обсуждалось в данном описании ранее, соединения по изобретению показаны  
35 как фармацевтические средства. Согласно другому аспекту, предлагается соединение по изобретению, определенное в данном описании ранее, для применения в качестве фармацевтического средства.

В другом аспекте изобретение относится к применению соединения по изобретению, определенного в данном описании ранее, для получения лекарственного средства для  
40 лечения рака.

Хотя соединения по изобретению как таковые могут обладать фармакологической активностью, могут существовать или быть получены некоторые фармацевтически приемлемые (например, «защищенные») производные соединений по изобретению, которые могут не обладать такой активностью, но могут быть введены парентерально или перорально и впоследствии претерпеть метаболизм в организме с образованием  
45 соединений по изобретению. Такие соединения (которые могут обладать некоторой фармакологической активностью при условии, что такая активность существенно ниже, чем активность «активных» соединений, в которые они превращаются) поэтому могут

быть описаны как «пролекарства» соединений по изобретению.

В «пролекарство соединения по изобретению» авторы включают соединения, которые образуют соединение по изобретению в экспериментально детектируемом количестве в пределах предварительно установленного времени после энтерального или парентерального введения (например, перорального или парентерального введения). Все пролекарства соединений по изобретению включены в объем изобретения.

Кроме того, некоторые соединения по изобретению как таковые могут не обладать или обладать слабой фармакологической активностью, но могут быть введены парентерально или перорально и после этого претерпевать метаболизм в организме с образованием соединений по изобретению, которые обладают фармакологической активностью как таковые. Такие соединения (которые также включают соединения, которые могут обладать некоторой фармакологической активностью при условии, что такая активность существенно ниже, чем активность «активных» соединений, в которые они превращаются) также могут быть описаны как «пролекарства».

Таким образом, соединения по изобретению применимы, поскольку они обладают фармакологической активностью и/или метаболизируются в организме после перорального или парентерального введения с образованием соединений, которые обладают фармакологической активностью.

В данном описании указывается, что соединения по изобретению могут применяться при лечении рака. Для целей данного описания и для того, чтобы избежать сомнений, термин «лечение» включает лечение *per se*, предупреждение и профилактику.

В альтернативном воплощении соединения по изобретению могут применяться при лечении рака.

Предпочтительно рак выбирают из группы, включающей онкозаболевания мягких тканей, такие как саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; онкозаболевания легких: бронхогенный рак (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный, аденокарцинома), альвеолярный (бронхиолярный) рак, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; желудочно-кишечные онкозаболевания: пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Калоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); онкозаболевания мочеполового тракта: почек (аденокарцинома, опухоль Вильмса [нефробластома], лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома), яичка (семинома, тератома, эмбриональный рак, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интрестиециально-клеточный рак, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); печени: гепатома (гепатоцеллюлярный рак), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; онкозаболевания костной ткани: остеогенная саркома (остеосаркома), фибробластома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулосаркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная остеосаркома (костнохрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондромиксофиброма, остеоид-остеома и

гигантоклеточные опухоли; нервной системы: черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остоз), мозговой оболочки (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимомы, герминома [пинеаломы], глиобластома мультиформная, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); гинекологические онкозаболевания: матки (эндометриальный рак), шейки матки (рак шейки матки, предопухоловая дисплазия шейки матки), яичников (рак яичников [серозная цистаденокарцинома, слизеобразующая цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома], гранулезотеклаклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточный рак, внутриэпителиальный рак, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточный рак, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома [эмбриональная рабдомиосаркома]), фаллопиевых труб (карцинома); гематологические онкозаболевания: крови и костного мозга (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, не-ходжкинская лимфома [злокачественная лимфома]; онкозаболевания кожи: злокачественная меланома, базально-клеточный рак, плоскоклеточный рак, саркома Калоши, диспластические невусы кожи, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды; нейрофиброматоз и онкозаболевания надпочечника: нейробластома. Термин «раковая клетка», используемый в данном описании, включает клетку, пораженную любым из вышеуказанных состояний.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак представляет собой солидную опухоль.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак выбирают из рака поджелудочной железы, рака яичников и колоректального рака.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак выбирают из колоректального рака (включая мутации Ras), мелкоклеточного рака легких, не-мелкоклеточного рака легких и глиомы.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак выбирают из не-мелкоклеточного рака легких, рака яичников, метастазирующего рака молочной железы, рака поджелудочной железы, гепатобиллиарного рака (включая гепатоцеллюлярный рак, рак желчных протоков и холангиокарциному) и рака желудка.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак выбирают из колоректального рака (включая мутации Ras), мелкоклеточного рака легких, не-мелкоклеточного рака легких, рака яичников, гепатобиллиарного рака (включая гепатоцеллюлярный рак, рак желчных протоков и холангиокарциному), рака желудка, рака яичка и плоскоклеточного рака головы и шеи.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак выбирают из лейкоза (включая острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластический лейкоз, хронический миелоидный лейкоз и хронический лимфоидный лейкоз), лимфомы (включая мантийноклеточную лимфому, лимфому Ходжкина и не-ходжкинскую лимфому) и рака предстательной железы.

Соединения по изобретению обычно будут вводиться перорально, внутривенно, подкожно, трансбуккально, ректально, дермально, назально, трахеально, бронхиально, сублингвально, интраназально, местно, любым парентеральным путем или ингаляцией в фармацевтически приемлемой лекарственной форме.

Соединения по изобретению можно вводить одни, но предпочтительно вводятся в виде известных фармацевтических композиций/препаратов, включая таблетки, капсулы или эликсиры для перорального введения, суппозитории для ректального введения, стерильные растворы или суспензии для парентерального введения или внутримышечного введения, и т.п.

Соединения по изобретению (т.е. соединения, которые ингибируют МТН1) можно вводить в форме таблеток или капсул, например, капсул с отсроченным высвобождением, которые принимают перорально. С другой стороны, соединения по изобретению могут находиться в жидкой форме и могут приниматься перорально или путем инъекции. Соединения по изобретению также могут находиться в форме суппозиториев или кремов, гелей и пенки, например, которые можно наносить на кожу. Кроме того, они могут находиться в форме для ингаляции, которую применяют назально.

Такие композиции/препараты можно получить согласно обычной и/или применяемой фармацевтической практике.

Согласно другому аспекту изобретение относится к фармацевтической композиции/препарату, включающим соединение по изобретению, определенное в данном описании ранее, необязательно в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем и/или носителем. Такие композиции/препараты можно применять при лечении, предупреждении и/или профилактике рака и заболеваний, при которых благоприятно ингибирование МТН1.

В зависимости от силы и физических свойств соединений по изобретению (т.е. активного ингредиента) фармацевтические препараты, которые можно упомянуть, включают препараты, в которых активный ингредиент присутствует в количестве, по меньшей мере, 1 мас. % (или, по меньшей мере, 10 мас. %, по меньшей мере, 30 мас. % или, по меньшей мере, 50 мас. %). Иными словами, отношение активного ингредиента к другим компонентам фармацевтической композиции (т.е. добавке адьюванта, разбавителя и носителя) составляет по массе, по меньшей мере, 1:99 (или, по меньшей мере, 10:90, по меньшей мере, 30:70 или, по меньшей мере, 50:50).

Изобретение также относится к способу получения фармацевтического препарата, определенного в данном описании ранее, который включает приведение в ассоциацию соединения по изобретению, определенного в данном описании ранее, или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем и/или носителем.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения рака, включающим введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению субъекту (например, пациенту), нуждающемуся в таком лечении.

«Пациенты» включают больных млекопитающих (в том числе, человека).

Термин «эффективное количество» относится к количеству соединения, которое оказывает терапевтическое действие на пациента, которого лечат. Действие может быть объективным (т.е. которое можно измерить с помощью определенного теста или маркера) или субъективным (т.е. субъект говорит о или ощущает действие).

Соединения по изобретению также можно комбинировать с другими терапевтическими средствами, которые применимы при лечении рака.

Согласно другому аспекту изобретения, предлагается комбинированный продукт, включающий

(А) соединение по изобретению, определенное в данном описании ранее; и

(В) другое терапевтическое средство, применимое при лечении рака, при этом каждый

из компонентов (А) и (В) находится в препарате в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Такие комбинированные продукты предоставляются для введения соединения по изобретению в сочетании с другим терапевтическим средством, и, таким образом, могут присутствовать или в виде отдельных препаратов, при этом, по меньшей мере, один из таких препаратов включает соединение по изобретению и, по меньшей мере, один включает другое терапевтическое средство, или могут присутствовать (т.е. введены в препарат) в виде комбинированного препарата (т.е. представлены в виде одного препарата, включающего соединение по изобретению и другое терапевтическое средство).

Таким образом, изобретение также относится к

(1) фармацевтическому препарату, включающему соединение по изобретению, определенное в данном описании ранее, другое терапевтическое средство, применимое при лечении рака, и фармацевтически приемлемый адьювант, разбавитель или носитель;

и

(2) набору из частей, включающих компоненты

(а) фармацевтический препарат, включающий соединение по изобретению, определенное в данном описании ранее, в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем; и

(b) фармацевтический препарат, включающий другое терапевтическое средство, применимое при лечении рака, в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем;

и каждый из указанных компонентов (а) и (b) предлагаются в форме, которая подходит для введения в сочетании одного с другим.

Изобретение также относится к способу получения комбинированного продукта, определенного в данном описании ранее, включающему введение в ассоциацию соединения по изобретению, определенного в данном описании ранее, или его фармацевтически приемлемой соли с другим терапевтическим средством, которое применимо при лечении рака, и, по меньшей мере, одним фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

«Введение в ассоциацию» означает, что два компонента приведены в состояние, подходящее для введения в сочетании друг с другом.

Таким образом, в отношении способа получения набора из частей, определенного в данном описании ранее, путем приведения двух компонентов «в ассоциацию» друг с другим, имеется в виду, что два компонента набора из частей могут

(i) быть предоставлены в виде отдельных препаратов (т.е. независимо один от другого), которые впоследствии дают вместе для применения в сочетании одного с другим в комбинированной терапии; или

(ii) упакованы и представлены вместе в виде отдельных компонентов «комбинированного пакета» для применения в сочетании одного с другим в комбинированной терапии.

Соединения по изобретению могут вводиться в различных дозах. Пероральные, легочные и местные дозировки (и подкожные дозировки, хотя такие дозировки могут быть относительно более низкими) могут колебаться от примерно 0,01 мг/кг массы тела в сутки (мг/кг/сутки) до примерно 100 мг/кг/сутки, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг/сутки, и предпочтительнее, от примерно 0,1 до примерно 5,0 мг/кг/сутки.

В случае перорального введения, например, композиции типично содержат от

примерно 0,1 мг до примерно 2000 мг, например, от примерно 0,1 мг до примерно 500 мг или от примерно 1 мг до примерно 100 мг активного ингредиента. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут колебаться от примерно 0,001 мг до примерно 10 мг/кг/сутки при постоянной скорости инфузии. Преимущественно соединения можно вводить в одной суточной дозе, или общую суточную дозировку можно вводить раздельными дозами два, три или четыре раза в сутки.

В любом случае лечащий врач или специалист сможет определить фактическую дозировку, которая будет наиболее подходящей для отдельного пациента, которая вероятно должна изменяться от способа введения, типа и тяжести состояния, от которого следует лечить, а также вида, возраста, массы, пола, почечной функции, функции печени и реакции определенного пациента, которого лечат. Вышеуказанные дозировки являются примерами в среднем случае; конечно, могут быть отдельные случаи, когда правомерны более широкие или более узкие дозировочные интервалы, и это входит в объем изобретения.

Соединения по изобретению также могут иметь то преимущество, что они могут быть эффективнее, менее токсичными, действующими дольше, более сильными, давать более слабое побочное действие, легче абсорбироваться и/или иметь более хороший фармакокинетический профиль (например, более высокую пероральную биодоступность и/или меньший клиренс) и/или иметь другие более полезные фармакологические, физические или химические свойства, чем соединения, известные на уровне техники, для использования или при вышеуказанных показаниях или в других случаях. В частности, соединения по изобретению могут иметь то преимущество, что они более эффективны и/или показывают выгодные свойства *in vivo*.

Предполагается, что любой способ или композиция, описанные в данном описании, могут быть осуществлены в отношении любого другого способа или композиции, описанных в данном описании.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном описании, имеют те же значения, какие им обычно придают специалисты в данной области техники, к которой относится данное изобретение.

### Примеры

Изобретение иллюстрируется приведенными далее примерами, в которых могут использоваться указанные далее аббревиатуры.

водн. водный

ДМФА диметилформамид

ДМСО диметилсульфоксид

EtOAc этилацетат

EtOH этанол

MeOH метанол

MeCN Ацетонитрил

Pd-C палладий на угле

насыщ. Насыщенный

ТФК трифторуксусная кислота

ТГФ тетрагидрофуран

мин Минута

час Часы

основание Хунига N,N-диизопропилэтиламин

DCM Дихлорметан

n-BuOH бутан-1-ол

изо-PrOH пропан-2-ол

NEt<sub>3</sub> Триэтиламин

Woc трет-бутоксикарбонил

НАТУ 3-оксид гескафторфосфата (1-[бис (диметиламино)метилеи]-1Н-1,2,3-триазоло  
5 [4,5-Ь]пиридиния

NMP N-метилпирролидин

ЖХМС жидкостная хроматография - масс-спектрометрия с электронным  
распылением

ЯМР ядерный магнитный резонанс

10 NCS N-хлорсукцинимид

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)

B(OMe)<sub>3</sub> триметилборат

n-BuLi н-бутиллитий

15 MeI Иодметан

NaOMe метоксид натрия

CHCl<sub>3</sub> Хлороформ

MgSO<sub>4</sub> безводный сульфат магния

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> безводный карбонат калия

20 NH<sub>4</sub>OH гидроксид аммония

As<sub>2</sub>O уксусный ангидрид

POCl<sub>3</sub> оксихлорид фосфора

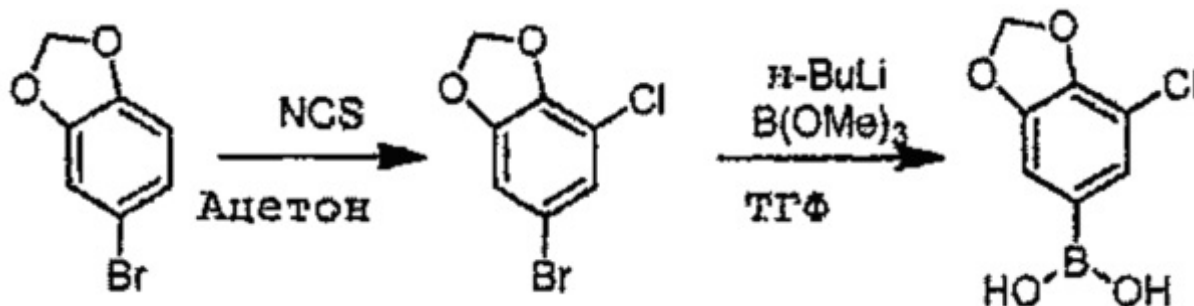
Исходные материалы и химические реагенты, указанные в синтезах, описанных ниже,  
25 являются коммерчески доступными, например, от Sigma-Aldrich, Fine Chemicals Combi-  
Blocks и других поставщиков.

В случае, когда имеется расхождение между номенклатурой и любыми соединениями,  
отображенными графически, тогда главенствует последнее (если не противоречит  
каким-либо экспериментальным подробностям, которые могут быть приведены, или  
30 если четко следует из контекста). Конечные соединения называются с использованием  
программы Marvin, версия 6.1.

Очистку соединений можно осуществлять с использованием колоночной  
хроматографии на силикагеле или препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка  
ACE, градиенты в кислой среде со смесями MeCN-H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФК, или  
35 колонка XBridge, градиенты в щелочной среде с использованием смесей MeCN-H<sub>2</sub>O,  
содержащей бикарбонат аммония), и получать продукты в виде их свободных оснований  
или солей трифторуксусной кислоты.

Промежуточное соединение 1

40 (7-Хлор-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)бороновая кислота





## Стадия 1. 6-Бром-4-хлор-2Н-1,3-бензодиоксол

К раствору 5-бром-2Н-1,3-бензодиоксола (60 мкл, 0,50 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (1 мл) добавляют 1-хлорпирролидин-2,5-дион (73 мг, 0,55 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. По завершении

5 реакции реакцию смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией (гептан/EtOAc 100% → 5:1), и получают нужный продукт в виде бесцветного твердого вещества (104 мг, 89%). ЖХМС  $[M+H]^+$  234;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,05 (1H, с), 6,93 (1H, с), 2,78 (2H, с).

## Стадия 2. (7-Хлор-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)бороновая кислота

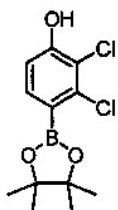
К раствору 6-бром-4-хлор-2Н-1,3-бензодиоксола (104 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5,8 мл) при  $-78^\circ C$  добавляют  $n-BuLi$  (2,5 М раствор в гексане, 265 мкл, 0,66 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают при указанной температуре в течение 30 мин, и затем добавляют  $B(OMe)_3$  (248 мкл, 2,21 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь постепенно

15 нагревают до  $rt$ , добавляют 2 N HCl и продолжают перемешивание в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, и органический слой сушат над  $MgSO_4$  и упаривают при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией (пентан/EtOAc 100% → 3:1), и получают нужный продукт в виде белого

20 твердого вещества (22 мг, 25%). ЖХМС  $[M+H]^+$  201;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta_H$  7,34 (1H, с), 6,81 (1H, с), 5,99 (2H, с).

## Промежуточное соединение 2

## 2,3-Дихлор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол



К раствору 4-бром-2,3-дихлорфенола (250 мг, 1,03 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) при  $-78^\circ C$  добавляют  $n-BuLi$  (2,5 М раствор в гексане, 1,25 мл, 3,10 ммоль, 3 экв.).

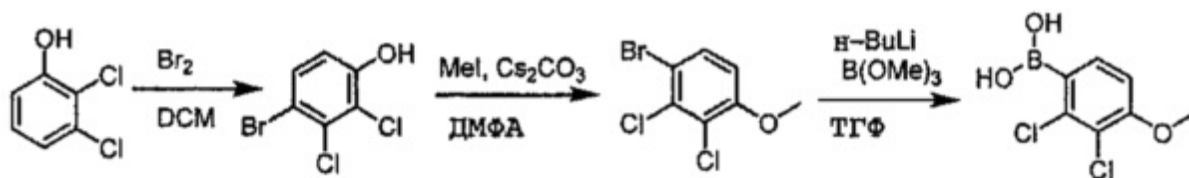
30 Реакционную смесь перемешивают при указанной температуре в течение 30 мин, и затем добавляют 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (316 мкл, 1,55 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь постепенно нагревают до  $rt$ , добавляют 2 N HCl и продолжают перемешивание в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc,

35 и органический слой сушат над  $MgSO_4$  и упаривают при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией (пентан/EtOAc 100% → 4:1), и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества (102 мг, 34%). ЖХМС  $[M+H]^+$  289;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,47 (1H, д,  $J=8,1$  Гц), 6,85 (1H, д,  $J=8,1$  Гц),

40 1,36 (12H, с).

## Промежуточное соединение 3

## (2,3-Дихлор-4-метоксифенил)бороновая кислота



5

10

15

20

#### Стадия 1. 4-Бром-2,3-дихлорфенол

К раствору 2,3-дихлорфенола (1,0 г, 6,13 ммоль, 1 экв.) в DCM (4 мл) при 0°C в течение 15 мин добавляют бром (348 мкл, 6,75 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь оставляют нагреваться до rt на 12 часов. ЯМР показывает непрореагировавший исходный материал, при 0°C добавляют бром (0,33 экв.), и реакционную смесь оставляют нагреваться до rt на 12 часов. Реакцию останавливают, добавляя Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, органический слой промывают рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией (пентан/EtOAc 100% → 25:1), и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества (685 мг, 46%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 239; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 10,98 (1H, с), 7,54 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,8 Гц).

#### Стадия 2. 1-Бром-2,3-дихлор-4-метоксибензол

К раствору 4-бром-2,3-дихлорфенола (200 мг, 0,83 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (538 мг, 1,65 ммоль, 2 экв.) и затем подметан (200 мкл, 3,3 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 3 час. Реакцию останавливают, добавляя H<sub>2</sub>O, смесь экстрагируют DCM, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией (пентан/EtOAc 100% → 20:1), и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества (190 мг, 89%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 256; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7,47 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,73 (1H, д, J=8,8 Гц), 3,88 (3H, с).

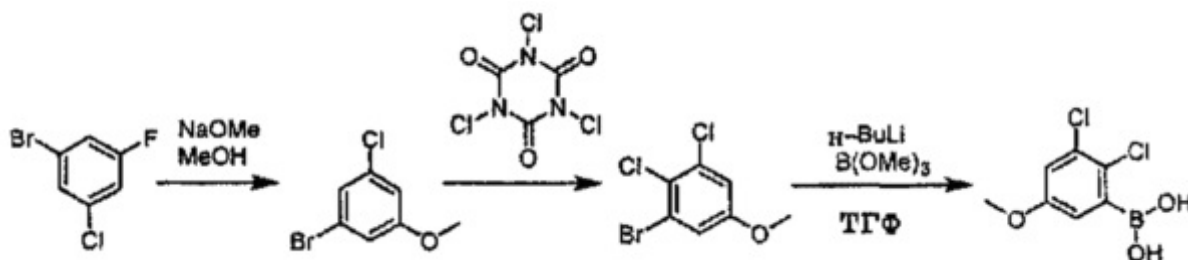
#### Стадия 3. (2,3-Дихлор-4-метоксифенил)бороновая кислота

К раствору 1-бром-2,3-дихлор-4-метоксибензола (100 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) при -78°C добавляют n-BuLi (2,5 М раствор в гексане, 234 мкл, 0,59 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают при указанной температуре в течение 30 мин,

и затем добавляют  $B(OMe)_3$  (218 мкл, 1,95 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь постепенно нагревают до *rt*, добавляют 2 N HCl и продолжают перемешивание в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, и органический слой сушат над  $MgSO_4$  и упаривают при пониженном давлении. Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией (пентан/EtOAc 100% → 3:1), и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества (52 мг, 59%). ЖХМС  $[M+H]^+$  221;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta_H$  8,25 (1H, с), 7,35 (1H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,10 (1H, д,  $J=8,1$  Гц), 3,87 (3H, с).

Промежуточное соединение 4

(2,3-Дихлор-5-метоксифенил)бороновая кислота



Стадия 1. 1-Бром-3-хлор-5-метоксибензол

1-Бром-3-хлор-5-фторбензол (1 г, 4,77 ммоль, 1 экв.) при  $0^\circ C$  обрабатывают метоксидом натрия (25% раствор в MeOH, 1,2 мл, 5,71 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивают при  $100^\circ C$  в течение 3 час. Раствор концентрируют при пониженном давлении, сырой продукт экстрагируют DCM, промывают  $H_2O$ , сушат над  $MgSO_4$  и концентрируют. Получают продукт в виде белого твердого вещества (747 мг, 71%).

ЖХМС  $[M+H]^+$  220;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  7,09 (1H, т,  $J=1,7$  Гц), 6,94-6,92 (1H, м), 6,83-6,80 (1H, м), 3,77 (3H, с).

Стадия 2. 1-Бром-2,3-дихлор-5-метоксибензол

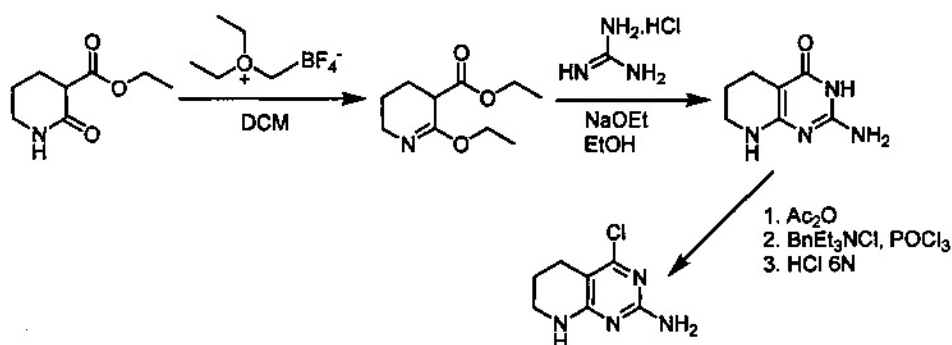
К раствору 1-бром-3-хлор-5-метоксибензола (300 мг, 1,35 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляют трихлор-1,3,5-триазиан-2,4,6-тион (115 мг, 0,49 ммоль, 0,36 экв.), и реакционную смесь перемешивают при  $50^\circ C$  в течение 3 час. Реакционную смесь концентрируют, и сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией (гептан/EtOAc 100% → 20:1), и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества (253 мг, 73%). ЖХМС  $[M+H]^+$  254;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  7,09 (1H, д,  $J=3,0$  Гц), 6,97 (1H, д,  $J=3,0$  Гц), 3,77 (3H, с).

Стадия 3. (2,3-Дихлор-5-метоксифенил)бороновая кислота

К раствору 1-бром-2,3-дихлор-5-метоксибензола (87 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (4,5 мл) при  $-78^\circ C$  добавляют  $n-BuLi$  (2,5 M раствор в гексане, 205 мкл, 0,51 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают при указанной температуре в течение 30 мин, и затем добавляют  $B(OMe)_3$  (191 мкл, 1,70 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь постепенно нагревают до *rt*, добавляют 2 N HCl и продолжают перемешивание в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, и органический слой сушат над  $MgSO_4$ , упаривают при пониженном давлении, и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества (75 мг, 100%). ЖХМС  $[M+H]^+$  221.

Промежуточное соединение 5

4-Хлор-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-амин



Стадия 1. Этал-2-этокси-3,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат

К раствору этил-2-оксопиридин-3-карбоксилата (1,5 г, 8,76 ммоль, 1 экв.) в DCM (6,5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> добавляют раствор тетрафторбората триэтилоксония (2,0 г, 10,51 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (6,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Раствор выливают в воду (5 мл) и оставляют стоять на 30 мин. Органический слой промывают раствором NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении, и получают нужный продукт в виде бесцветного масла (1,2 г, 66%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 4,15 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,00-3,98 (2H, м), 3,46-3,44 (2H, м), 3,18-3,16 (1H, м), 1,97-1,95 (2H, м), 1,68-1,66 (1H, м), 1,49-1,47 (1H, м), 1,25 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,20 (3H, т, J=7,0 Гц).

Стадия 2. 2-Амино-3Н,4Н,5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-4-он

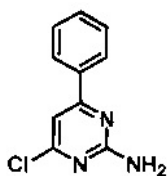
Раствор этиоксида натрия (21% в EtOH, 197 мкл, 2,51 ммоль, 2,5 экв.) добавляют к смеси этил-2-этокси-3,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилата (200 мг, 1 ммоль, 1 экв.) и гидрохлорида гуанидина (96 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме, полученное твердое вещество сушат, и получают нужный продукт в виде светло-желтого твердого вещества (116 мг, выход 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9,89 (1H, ушс), 6,18 (1H, ушс), 6,10 (2H, ушс), 3,10-3,08 (2H, м), 2,20-2,18 (2H, м), 1,61-1,59 (2H, м).

Стадия 3. 4-Хлор-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-амин

Смесь 2-амино-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4(3Н)-она и уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа до завершения реакции, что контролируют ЖХМС. Растворитель удаляют при пониженном давлении, полученный остаток обрабатывают хлоридом бензилтриэтиламмония (547 мг, 2,4 ммоль, 2 экв.) и POCl<sub>3</sub> (671 мкл, 7,2 ммоль, 6 экв.), и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. После выпаривания растворителей к остатку добавляют смесь воды со льдом и HCl (6 N, 5,5 мл). Реакционную смесь греют при 50°C в течение ночи. После выпаривания растворителей остаток разбавляют EtOAc и промывают раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Затем объединенные органические слои упаривают, и сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией (DCM/MeOH, 98/2 200 мл, 95/5 100 мл). Получают чистый продукт в виде желтого порошка (45 мг, 20%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 185. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8,09-8,03 (1H, ушс), 3,28-3,26 (2H, м), 2,53-2,51 (2H, м), 1,81-1,79 (2H, м).

Промежуточное соединение 6

4-Хлор-6-фенилпиримидин-2-амин



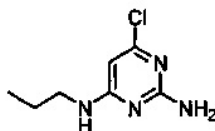
5

Смесь 2-амино-4,6-дихлорпиримидина (3 г, 18,29 ммоль, 1 экв.), фенилбороновой кислоты (2,45 г, 20,12 ммоль, 1,1 экв.),  $K_2CO_3$  (5,06 г, 36,6 ммоль, 2 экв.) и  $Pd(PPh_3)_4$  (700 мг, 0,6 ммоль, 0,03 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при  $95^\circ C$  в течение 12 час. Смесь пропускают через слой диоксида кремния с использованием  $EtOAc$  в качестве элюента, концентрируют и очищают колоночной хроматографией ( $EtOAc$ /пентан, 1:4), и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества (2,2 г, 60%). ЖХМС  $[M+H]^+$  206.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  8,27-8,20 (2H, м), 8,16-8,05 (3H, м), 7,19 (2H, с), 6,76 (1H, с).

10

15

Промежуточное соединение 7  
6-Хлор-4-N-пропилпиримидин-2,4-диамин



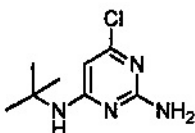
20

Раствор 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (820 мг, 5,0 ммоль, 1 экв.) в  $EtOH$  (40 мл) обрабатывают пропан-1-амином (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $85^\circ C$  в течение 48 час. Смесь охлаждают, концентрируют упариванием, затем подвергают флэш-хроматографии на диоксиде кремния, и получают продукт реакции в виде

25

бесцветного твердого вещества (705 мг, 76%). ЖХМС  $[M+H]^+$  187.

Промежуточное соединение 8  
N-трет-Бутил-6-хлорпиримидин-2,4-диамин



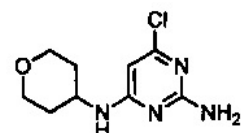
30

К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (820 мг, 5,0 ммоль, 1 экв.) в  $n-BuOH$  (20 мл) добавляют трет-бутиламин (365 мг, 5,0 ммоль, 1 экв.) и основание Хунига (645 мг, 5,0 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при  $95^\circ C$ . Смесь охлаждают, и некоторое количество непрореагировавшего исходного материала удаляют фильтрацией. Фильтрат концентрируют, остаток подвергают флэш-хроматографии на диоксиде кремния, и получают продукт реакции (0,27 г, 27%). ЖХМС  $[M+H]^+$  201.

35

40

Промежуточное соединение 9  
6-Хлор-4-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2,4-диамин



45

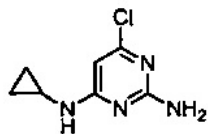
К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (492 мг, 3,0 ммоль, 1 экв.) в  $n-BuOH$  (20 мл) добавляют тетрагидро-2H-пиран-4-амин (303 мг, 3,0 ммоль, 1 экв.) и основание Хунига (387 мг, 3,0 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при  $95^\circ C$ . Смесь охлаждают, выпавшее в осадок твердое вещество собирают и

промывают водой, и получают продукт реакции (0,42 г, 37%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 229.

Промежуточное соединение 10

6-Хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамин

5



К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (164 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.) в н-ВиОН (5 мл) добавляют циклопропанамина (80 мкл, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) и основание Хунига (260

10

мл, 1,5 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 95°C. Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции разбавляют EtOAc и

промывают H<sub>2</sub>O и рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают нужный продукт в виде не совсем белого твердого вещества (152 мг, 82%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 185.

15

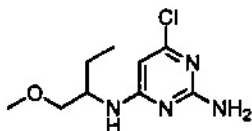
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 7,29 (1H, с), 6,38 (2H, с), 5,85 (1H, с), 3,52 (1H, с), 0,73-

0,64 (2H, м), 0,53-0,35 (2H, м).

Промежуточное соединение 11

6-Хлор-4-N-(1-метоксибутан-2-ил)пиримидин-2,4-диамин

20



К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (500 мг, 3,1 ммоль, 1 экв.) в н-BuOH (10 мл) добавляют 1-метоксибутан-2-амин (315 мг, 3,1 ммоль, 1 экв.) и основание Хунига

25

(531 мкл, 3,1 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 95°C. Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции разбавляют EtOAc и

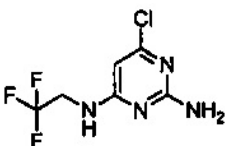
промывают H<sub>2</sub>O и рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают нужный продукт в виде не совсем белого твердого вещества (592 мг, 84%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 231.

30

Промежуточное соединение 12

6-Хлор-4-N-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-2,4-диамин

35



К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (164 мг, 1,00 ммоль, 1 экв.) в н-BuOH (5 мл) добавляют гидрохлорид 2,2,2-трифторэтанамин (149 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) и NEt<sub>3</sub>

40

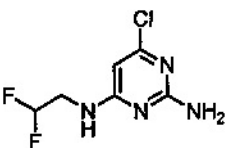
(202 мг, 2,0 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 90°C. Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции разбавляют EtOAc и

промывают H<sub>2</sub>O и рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают нужный продукт в виде желтого твердого вещества (59 мг, 26%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 227.

Промежуточное соединение 13

6-Хлор-4-N-(2,2-дифторэтил)пиримидин-2,4-диамин

45



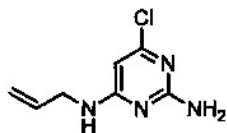
К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (164 мг, 1,00 ммоль, 1 экв.) в н-BuOH (5

мл) добавляют гидрохлорид 2,2-дифторэтанамина (129 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламин (202 мг, 2,0 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 90°C. Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции разбавляют EtOAc и промывают H<sub>2</sub>O и рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают

5 нужный продукт в виде желтого твердого вещества (80 мг, 38%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 209.

Промежуточное соединение 14

6-Хлор-4-N-(проп-2-ен-1-ил)пиримидин-2,4-диамин

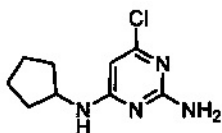


К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (500 мг, 3,04 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляют гидрохлорид 2,2-дифторэтанамина (229 мкл, 3,04 ммоль, 1 экв.) и основание Хунига (584 мкл, 3,35 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 95°C. Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции разбавляют EtOAc и промывают H<sub>2</sub>O и рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают

15 [M+H]<sup>+</sup> 185.

Промежуточное соединение 15

6-Хлор-4-N-циклопентилпиримидин-2,4-диамин

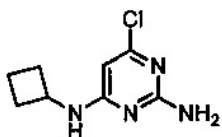


К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (500 мг, 3,04 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляют циклопентанамин (301 мкл, 3,04 ммоль, 1 экв.) и основание Хунига (584 мкл, 3,35 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 95°C. Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции разбавляют EtOAc и промывают H<sub>2</sub>O и рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают

25 нужный продукт в виде коричневой пены (620 мг, выход количественный). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 213.

Промежуточное соединение 16

6-Хлор-4-N-циклобутилпиримидин-2,4-диамин

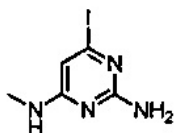


К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (250 мг, 1,52 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (5 мл) добавляют циклобутанамин (130 мкл, 1,52 ммоль, 1 экв.) и основание Хунига (292 мкл, 1,72 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 95°C. Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции разбавляют EtOAc и промывают H<sub>2</sub>O и рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают

35 нужный продукт в виде белого твердого вещества (248 мг, 80%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 199.

Промежуточное соединение 17

6-Иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин



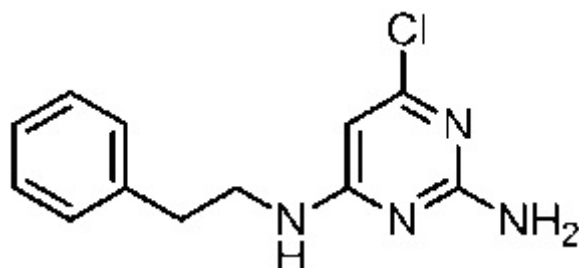
5 К суспензии 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (1,5 г, 9,43 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (6,2 мл) добавляют иодид натрия (7,9 г, 52,8 ммоль, 5,6 экв.) и иодоводород (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 12 час. Твердое вещество отфильтровывают, растворяют в EtOAc, промывают раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают нужное соединение в виде оранжевого  
10 твердого вещества (1,7 г, 73%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 251. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 6,27 (1H, с), 2,80 (3H, с).

Промежуточное соединение 18

6-Хлор-4-N-(2-фенилэтил)пиримидин-2,4-диамин

15

20



25

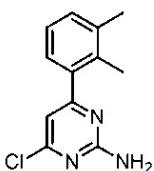
К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (66 мг, 0,40 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (2,5 мл) добавляют 2-фенилэтанамин (75 мкл, 0,60 ммоль, 1,1 экв.) и основание Хунига (100 мкг, 0,60 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 95°C в течение 3 час.  
25 Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции разбавляют EtOAc и промывают H<sub>2</sub>O и рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают нужный продукт в виде желтого твердого вещества (88 мг, 88%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 249.

Промежуточное соединение 19

4-Хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин

30

35



40

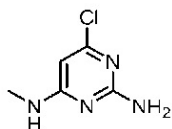
Смесь 2-амино-4,6-дихлорпиримидина (0,82 г, 5,0 ммоль, 1 экв.), 2,3-диметилфенилбороновой кислоты (0,75 г, 5,0 ммоль, 1 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,38 г, 10,0 ммоль, 2 экв.) и тетраис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,12 г, 0,10 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение  
40 2,5 час. Смесь пропускают через слой диоксида кремния с использованием EtOAc в качестве элюента, концентрируют и очищают колоночной хроматографией (EtOAc/пентан, 1:4), и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества (0,76 г, 65%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 234. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,21-7,29 (1H, м), 7,20-7,09 (2H, м), 6,70 (1H, с), 2,34 (3H, с), 2,23 (3H, с).

45

Промежуточное соединение 20

6-Хлор-(4-N-метил)пиримидин-2,4-диамин

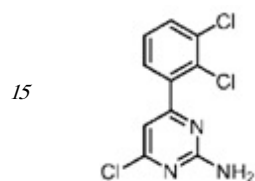




5 Смесь 4,6-дихлорпиримидин-2-амин (3,28 г, 20,0 ммоль), метанамина (12,0 мл, 24,0 ммоль; в виде 2 М раствора в метаноле) и основания Хунига в н-бутаноле (20 мл) греют при 95°C в течение ночи. Смесь концентрируют, и сырой продукт растворяют в EtOAc (300 мл) и промывают водой (3×150 мл). Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют, и получают нужный продукт в виде желтовато-  
10 коричневого твердого вещества (2,90 г, 91%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 159.

Промежуточное соединение 21

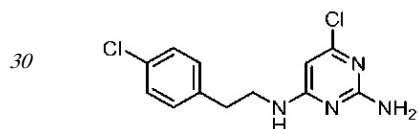
4-Хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амин



15 Смесь 4,6-дихлорпиримидин-2-амин (0,50 г, 3,05 ммоль), (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (0,64 г, 3,35 ммоль), карбоната натрия (0,65 г, 6,10 ммоль) и тетраakis (трифенилфосфин)палладия(0) (0,088 г, 0,076 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (30 мл, 4:1) греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение 2 час. Реакционную смесь пропускают через слой диоксида кремния (EtOAc) и затем концентрируют. Очистка колоночной хроматографией (1:4→1:3, EtOAc/гексан) дает нужный продукт в виде  
20 белого твердого вещества (0,26 г, 31%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 274. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 6,89 (1H, с), 7,33 (2H, ушс), 7,44-7,52 (2H, м), 7,71-7,61 (1H, м).

Промежуточное соединение 22

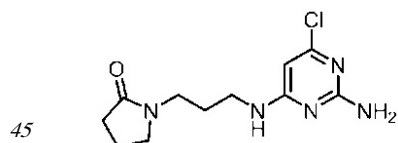
6-Хлор-4-N-[2-(4-хлорфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин



30 Смесь 4,6-дихлорпиримидин-2-амин (0,50 г, 3,05 ммоль), 2-(4-хлорфенил)этан-1-амин (0,56 мл, 3,96 ммоль) и основания Хунига (0,80 мл, 4,57 ммоль) в н-бутаноле (5  
35 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение ночи. Смесь концентрируют, и сырой продукт растворяют в EtOAc (50 мл) и промывают водой (3×40 мл). Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют, и получают нужный продукт в виде желтовато-коричневого твердого вещества (0,61 г, 71%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 283.

40 Промежуточное соединение 23

1-{3-[(2-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]пропил}пирролидин-2-он

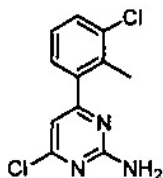


45 Смесь 4,6-дихлорпиримидин-2-амин (1,64 г, 10,0 ммоль), 1-(3-аминопропил)пирролидин-2-он (1,96 мл, 14,0 ммоль) и основания Хунига (2,61 мл, 15,0 ммоль) в н-бутаноле (20 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи.

Смесь концентрируют, и сырой продукт растворяют в EtOAc (300 мл) и промывают водой (3×150 мл). Водные слои объединяют и экстрагируют EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют, и получают нужный продукт в виде желтовато-коричневого твердого вещества (1,63 г, 60%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 270.

Промежуточное соединение 24

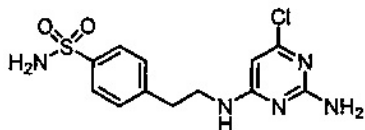
4-Хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амин



Смесь 2-амино-4,6-дихлорпиримидина (0,50 г, 3,1 ммоль), 3-хлор-2-метилфенилбороновой кислоты (0,57 г, 3,4 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 г, 9,8 ммоль), тетраakis (трифенилфосфин)палладия(0) (88 мг, 0,076 ммоль), диоксана (22 мл) и воды (8 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 2 час. Растворители удаляют в вакууме, к оставшемуся твердому веществу добавляют EtOAc (20 мл) и промывают водой. Органическую фазу сушат над MgSO<sub>4</sub>, и растворитель удаляют в вакууме. Сырой материал очищают флэш-хроматографией (EtOAc/петролейный эфир, 1:4), и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества (365 мг, 47%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 254. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 7,52-7,56 (1H, дд, J<sub>1</sub>=6,5 Гц, J<sub>2</sub>=2,5 Гц), 7,30-7,33 (2H, м), 7,26 (2H, с), 6,79 (1H, с), 2,32 (3H, с).

Промежуточное соединение 25

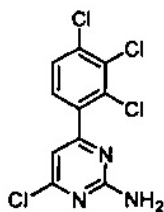
4-{2-[(2-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]этил}бензол-1-сульфонамид



К суспензии 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (800 мг, 4,9 ммоль) и 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонамида (980 мг, 4,9 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) добавляют основание Хунига (1,0 мл, 5,7 ммоль), и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 час. Затем смесь выливают в раствор (водн.) NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют три раза DCM. Объединенные органические слои сушат и концентрируют, сырой материал очищают колоночной хроматографией, и получают нужное соединение. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 328. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,80-7,85 (м, 2H), 7,41 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,76-5,81 (м, 1H), 3,54-3,64 (м, 2H), 2,95 (т, J=7,1 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 26

4-Хлор-6-(2,3,4-трихлорфенил)пиримидин-2-амин

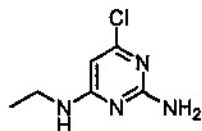


Смесь 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (82 мг, 0,50 ммоль), (2,3,4-трихлорфенил)бороновой кислоты (113 мг, 0,50 ммоль), карбоната калия (138 мг, 1,0 ммоль) и тетраakis

(трифенилфосфин)палладия(0) (14 мг, 0,013 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (8 мл, 4:1) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 2 час. Реакционную смесь пропускают через слой диоксида кремния (EtOAc) и затем концентрируют, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 308.

5 Промежуточное соединение 27

6-Хлор-4-N-этилпиримидин-2,4-диамин

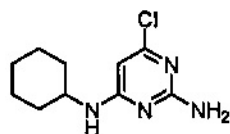


К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амин (1 г, 6,09 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (18 мл) добавляют этанамин (2 М раствор, 3,0 мл, 6,09 ммоль, 1 экв.) и основание Хунига (1,17 мл, 6,70 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 95°C. Добавляют этанамин (1 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 15 95°C до полного израсходования исходных материалов (2 добавления). Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции растворяют в EtOAc и H<sub>2</sub>O. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc и один раз смесью CHCl<sub>3</sub>/PrOH (3:1). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и

20 получают нужный продукт в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 173. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7,76 (1H, с), 4,79 (3H, ушс), 3,26 (2H, ушс), 1,20 (3H, т, J=7,2 Гц).

Промежуточное соединение 28

25 6-Хлор-4-N-циклогексилпиримидин-2,4-диамин

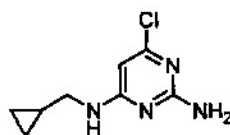


30 К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амин (1 г, 6,09 ммоль, 1 экв.) в n-BuOH (18 мл) добавляют циклогексанамин (698 мкл, 6,09 ммоль, 1 экв.) и основание Хунига (1,17 мл, 6,70 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 95°C. Добавляют циклогексанамин (1 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 95°C до полного израсходования исходных материалов (2 добавления). Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции растворяют в EtOAc и H<sub>2</sub>O. 35 Водный слой дважды экстрагируют EtOAc и один раз смесью CHCl<sub>3</sub>/PrOH (3:1).

Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 227. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 5,73 (1H, с), 4,97 (2H, с), 4,79 (1H, ушс), 3,45 40 (1H, ушс), 1,97-1,92 (2H, м), 1,74-1,69 (2H, м), 1,63-1,58 (1H, м), 1,39-1,32 (2H, м), 1,22-1,10 (2H, м).

Промежуточное соединение 29

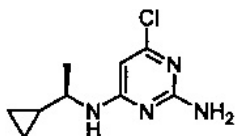
45 6-Хлор-4-N-(циклопропилметил)пиримидин-2,4-диамин



К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (250 мг, 1,52 ммоль, 1 экв.) в н-BuOH (4,5 мл) добавляют циклопропилметанамин (131 мкл, 6,09 ммоль, 1 экв.) и основание Хунига (292 мкл, 6,70 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 95°C. Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции растворяют в EtOAc и H<sub>2</sub>O. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc и один раз смесью CHCl<sub>3</sub>/PrOH (3:1). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 199. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 5,75 (1H, с), 4,92 (3H, ушс), 3,07 (2H, с), 1,04-0,96 (1H, м), 0,55-0,49 (2H, м), 0,23-0,19 (2H, м).

Промежуточное соединение 30

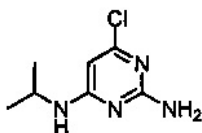
6-Хлор-4-N-[(1R)-1-циклопропилэтил]пиримидин-2,4-диамин



К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (250 мг, 1,52 ммоль, 1 экв.) в н-BuOH (4,5 мл) добавляют (1R)-1-циклопропилэтан-1-амин (141 мкл, 6,09 ммоль, 1 экв.) и основание Хунига (292 мкл, 6,70 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 95°C. Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции растворяют в EtOAc и H<sub>2</sub>O. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc и один раз смесью CHCl<sub>3</sub>/PrOH (3:1). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают нужный продукт в виде бесцветного масла (321 мг, 99%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 213. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 5,71 (1H, с), 4,97 (2H, с), 4,87 (1H, ушс), 3,23 (1H, с), 1,19 (3H, д, J=6,4 Гц), 0,89-0,81 (1H, м), 0,52-0,41 (2H, м), 0,31-0,25 (1H, м), 0,23-0,18 (1H, м).

Промежуточное соединение 31

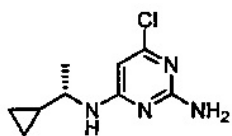
6-Хлор-4-N-(пропан-2-ил)пиримидин-2,4-диамин



К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (500 мг, 3,05 ммоль, 1 экв.) в н-BuOH (9 мл) добавляют пропан-2-амин (262 мкл, 6,09 ммоль, 1 экв.) и основание Хунига (584 мкл, 6,70 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 95°C. Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции растворяют в EtOAc и H<sub>2</sub>O. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc и один раз смесью CHCl<sub>3</sub>/PrOH (3:1). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества (569 мг, 99%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 187. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 5,74 (1H, с), 4,76 (2H, с), 4,60 (1H, ушс), 3,85 (ш, ушс), 1,19 (3H, с), 1,18 (3H, с).

Промежуточное соединение 32

6-Хлор-4-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]пиримидин-2,4-диамин



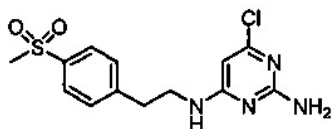
5 К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (250 мг, 1,52 ммоль, 1 экв.) в н-BuOH (4,5 мл) добавляют (1S)-1-циклопропилэтан-1-амин (141 мкл, 6,09 ммоль, 1 экв.) и основание Хунига (292 мкл, 6,70 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 95°C. Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции растворяют в EtOAc и H<sub>2</sub>O. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc и один раз смесью CHCl<sub>3</sub>/PrOH

10 (3:1). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают нужный продукт в виде бесцветного масла (296 мг, 91%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 213. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 5,71 (1H, с), 4,99 (2H, с), 4,89 (1H, ушс), 3,23 (1H, с), 1,19 (3H, д, J=6,4 Гц), 0,88-0,81 (1H, м), 0,50-0,40 (2H, м), 0,31-0,25 (1H, м), 0,23-0,17 (1H, м).

15

Промежуточное соединение 33

6-Хлор-4-N-[2-(4-метансульфонилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин



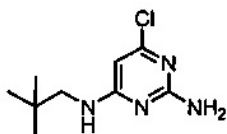
20 Смесь 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (500 мг, 3,0 ммоль), 2-(4-метилсульфонилфенил)этанамин (600 мг, 3,0 ммоль) и основания Хунига (0,63 мл, 3,6 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 15 час. Реакционную смесь выливают в раствор (водн.) NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют три раза DCM. Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Сырую смесь очищают колоночной хроматографией, которая дает названное в заголовке соединение. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 327.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 7,90 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,77 (с, 1H), 4,80-4,89 (м, 2H), 4,69-4,79 (м, 1H), 3,56-3,67 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,00 (т, J=6,8 Гц, 2H).

30

Промежуточное соединение 34

6-Хлор-4-N-(2,2-диметилпропил)пиримидин-2,4-диамин



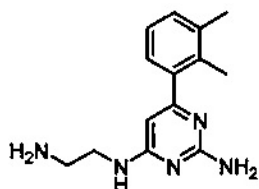
35 К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (250 мг, 1,52 ммоль, 1 экв.) в н-BuOH (9 мл) добавляют 2,2-диметилпропан-1-амин (6,09 ммоль, 1 экв.) и основание Хунига (292 мкл, 6,70 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 95°C. Растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт реакции растворяют в EtOAc и H<sub>2</sub>O. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc и один раз смесью CHCl<sub>3</sub>/PrOH (3:1). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над MgSO<sub>4</sub> и концентрируют, и получают нужный продукт в виде белого твердого вещества. ЖХМС

40 [M+H]<sup>+</sup> 215. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 5,94 (1H, с), 3,24 (2H, ушс), 0,98 (9H, с).

45

Промежуточное соединение 35

4-N-(2-Аминоэтил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин



5

Стадия 1. К суспензии 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (500 мг, 3,05 ммоль) и основания Хунига (0,80 мл) в 2-пропанол (3,0 мл) добавляют трет-бутил-N-(2-аминоэтил)карбамат (586 мг, 3,66 ммоль), и смесь перемешивают при 150°C в течение 15 мин. Сырую смесь выливают в раствор (водн.) NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют три раза DCM. Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Очистка колоночной хроматографией (0→10% MeOH в DCM) дает трет-бутил-N-[2-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]этил]карбамат (850 мг, 2,95 ммоль).

10

Стадия 2. трет-Бутил-N-[2-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]этил]карбамат (850 мг, 2,95 ммоль), (2,3-диметилфенил)бороновую кислоту (532 мг, 3,55 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (34 мг, 0,030 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1020 мг, 7,39 ммоль) суспендируют в 1,4-диоксане (10 мл) и H<sub>2</sub>O (2,0 мл). Сосуд продувают азотом, и полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 16 час. Сырую смесь выливают в раствор (водн.) NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют три раза DCM. Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Очистка колоночной хроматографией (0→10% MeOH в DCM) дает трет-бутил-N-[2-[[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино]этил]карбамат (770 мг, 2,15 ммоль).

15

20

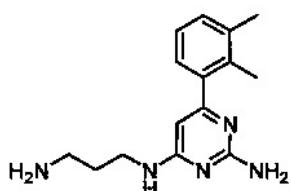
Стадия 3. трет-Бутил-N-[2-[[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино]этил]карбамат (770 мг, 2,15 ммоль) растворяют в ТФК (6 мл), и полученную смесь перемешивают в течение 1 часа при rt, после чего ТФК отгоняют. Очистка колоночной хроматографией (5→30% MeOH [содержащего 1%, об./об., NH<sub>4</sub>OH] в DCM) дает 4-N-(2-аминоэтил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин (500 мг, 1,94 ммоль). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 258.

25

30

Промежуточное соединение 36

4-N-(3-Аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин



35

Стадия 1. В сосуд загружают 4,6-дихлорпиримидин-2-амин (500 мг, 3,05 ммоль) и трет-бутил-N-(2-аминопропил)карбамат (640 мг, 3,7 ммоль). Затем добавляют 2-пропанол (3,0 мл) и основание Хунига (0,80 мл), и полученную смесь перемешивают в течение 15 мин при 150°C с использованием облучения микроволнами. Затем смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией (2→10% MeOH в DCM), и получают трет-бутил-N-[3-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]пропил]карбамат (788 мг, 2,61 ммоль).

40

Стадия 2. трет-Бутил-N-[3-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]пропил]карбамат (790 мг, 2,6 ммоль), (2,3-диметилфенил)бороновую кислоту (470 мг, 3,1 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (60 мг, 0,050 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (720 мг, 5,2 ммоль) суспендируют в 1,4-диоксане (6,0 мл) и H<sub>2</sub>O (1,5 мл). Полученную смесь греют при 90°C

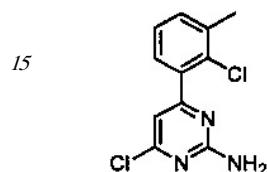
45

в течение 16 час и затем выливают в H<sub>2</sub>O и экстрагируют три раза DCM. Объединенные органические слои сушат и концентрируют. Очистка колоночной хроматографией (1→10% MeOH в DCM) дает трет-бутил-N-[3-[[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино]пропил]карбамат (800 мг, 2,1 ммоль).

5 Стадия 3. трет-Бутил-N-[3-[[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино]пропил]карбамат (800 мг, 2,1 ммоль) растворяют в ТФК и кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. ТФК выпаривают, и сырой остаток очищают колоночной хроматографией (2→30% MeOH [содержащего 1%, об./об., NH<sub>4</sub>OH] в DCM),  
10 и получают 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин (540 мг, 2,0 ммоль). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 272.

Промежуточное соединение 37

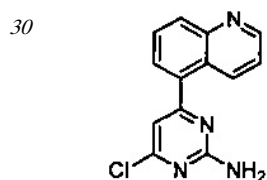
4-Хлор-6-(2-хлор-3-метилфенил)пиримидин-2-амин



К суспензии 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (250 мг, 1,52 ммоль, 1 экв.) в смеси  
20 диоксан/H<sub>2</sub>O (5 мл, 4:1) добавляют (2-хлор-3-метилфенил)бороновую кислоту (260 мг, 1,52 ммоль, 1 экв.), а затем карбонат калия (421 мг, 3,05 ммоль, 2 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (44 мг, 0,04 ммоль, 0,025 экв.). Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 12 час. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в ДМФА и очищают  
25 препаративной хроматографией, и получают нужный продукт в виде не совсем белого твердого вещества (166 мг, 43%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 254. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7,32-7,28 (2H, м), 7,25-7,21 (2H, м), 6,92 (1H, с), 5,31 (2H, ушс), 2,42 (3H, с).

Промежуточное соединение 38

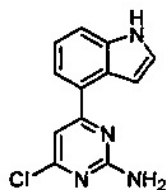
4-Хлор-6-(хинолин-5-ил)пиримидин-2-амин



35 К суспензии 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (150 мг, 0,91 ммоль, 1 экв.) в смеси диоксан/H<sub>2</sub>O (5 мл, 4:1) добавляют (хинолин-5-ил)бороновую кислоту (158 мг, 0,91 ммоль, 1 экв.), а затем карбонат калия (253 мг, 1,83 ммоль, 2 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (26 мг, 0,020 ммоль, 0,025 экв.). Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 12 час. Растворитель удаляют в вакууме, остаток очищают препаративной ВЭЖХ, и получают  
40 нужный продукт в виде желтого твердого вещества (63 мг, 27%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 257. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 9,21-9,19 (2H, м), 8,62 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,30-7,99 (1H, м), 7,92 (1H, дд, J=7,2 и 0,8 Гц), 7,81-7,77 (1H, м), 8,98 (1H, с), 6,40 (2H, ушс).

Промежуточное соединение 39

45 4-Хлор-6-(1H-индол-4-ил)пиримидин-2-амин



5

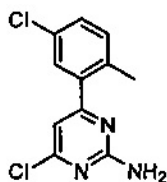
К суспензии 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (150 мг, 0,91 ммоль, 1 экв.) в смеси диоксан/Н<sub>2</sub>О (5 мл, 4:1) добавляют (1H-индол-4-ил)бороновую кислоту (147 мг, 0,91 ммоль, 1 экв.), а затем карбонат калия (253 мг, 1,83 ммоль, 2 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (26 мг, 0,020 ммоль, 0,025 экв.). Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 12 час. Растворитель удаляют в вакууме, остаток очищают препаративной ВЭЖХ, и получают

10 нужный продукт в виде желтого твердого вещества (111 мг, 50%). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 245. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 8,45 (1H, ушс), 7,57 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,51 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,35 (1H, т, J=4,0 Гц), 7,27 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,18 (1H, с), 7,00-6,99 (1H, м), 5,90 (2H, ушс).

15

Промежуточное соединение 40

4-Хлор-6-(5-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амин



20

К суспензии 4,6-дихлорпиримидин-2-амина (150 мг, 0,91 ммоль, 1 экв.) в смеси диоксан/Н<sub>2</sub>О (5 мл, 4:1) добавляют (5-хлор-2-метилфенил)бороновую кислоту (155 мг, 0,91 ммоль, 1 экв.), а затем карбонат калия (253 мг, 1,83 ммоль, 2 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (26 мг, 0,020 ммоль, 0,025 экв.). Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 12 час. Растворитель удаляют в вакууме, остаток очищают препаративной ВЭЖХ, и получают

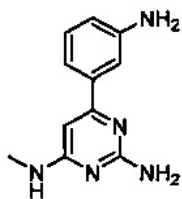
25 нужный продукт в виде не совсем белого твердого вещества (98 мг, 42%).

30

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 254. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7,35 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,28 (1H, дд, J=8,4 и 2,4 Гц), 7,18 (1H, т, J=8,4 Гц), 6,72 (1H, с), 5,30 (2H, ушс), 2,34 (3H, с).

Промежуточное соединение 41

6-(3-Аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин



35

К смеси 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (1,00 ммоль), (3-аминофенил) бороновой кислоты (1,3 экв.), карбоната натрия (3,2 экв.), 1,4 диоксана (4 мл) и воды (1 мл) в пробирке при перемешивании добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (5 мол. %). Пробирку герметично закрывают, и реакционную смесь греют при 90°C в течение 5 час и затем концентрируют. Сырой материал растворяют в этилацетате и промывают водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, концентрируют и очищают флэш-хроматографией (0→15% MeOH в DCM), и получают названное в

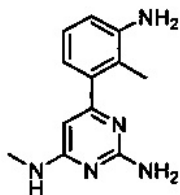
40 заголовке соединение. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 216.

45

Промежуточное соединение 42



## 6-(3-Амино-2-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин



5

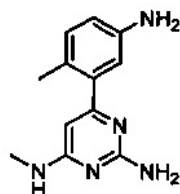
10

15

К смеси 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (3,00 ммоль), (3-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты (1,3 экв.), карбоната натрия (3,2 экв.), 1,4 диоксана (4 мл) и воды (1 мл) при перемешивании добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (5 мол. %). Пробирку герметично закрывают, и реакционную смесь греют при 90°C в течение 5 час. Смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией (13% MeOH в DCM), и получают названное в заголовке соединение. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 230. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 6,88 (1H, т, J=7,71 Гц), 6,71-6,81 (1H, м), 6,61 (1H, дд, J=7,96, 1,14 Гц), 6,44 (1H, дд, J=7,58, 1,01 Гц), 5,90 (2H, ушс), 5,64 (1H, с), 4,83 (2H, с), 2,75 (3H, д, J=4,55 Гц), 1,98 (3H, с).

Промежуточное соединение 43

## 6-(5-Амино-2-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин



20

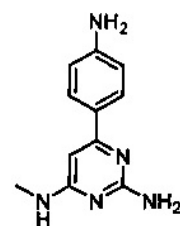
25

30

К смеси 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (3,0 ммоль), (5-амино-2-метилфенил)бороновой кислоты (1,3 экв.), карбоната натрия (3,2 экв.), 1,4 диоксана (4 мл) и воды (1 мл) в пробирке при перемешивании добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (5 мол. %). Пробирку герметично закрывают, и реакционную смесь греют при 90°C в течение 5 час. Смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией (13% MeOH в DCM), и получают названное в заголовке соединение. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 230.

Промежуточное соединение 44

## 6-(4-Аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин



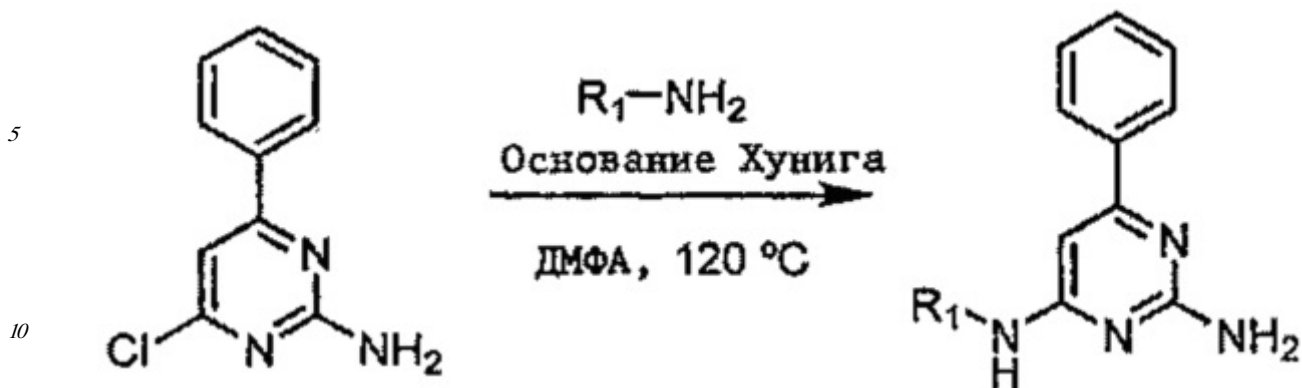
35

40

45

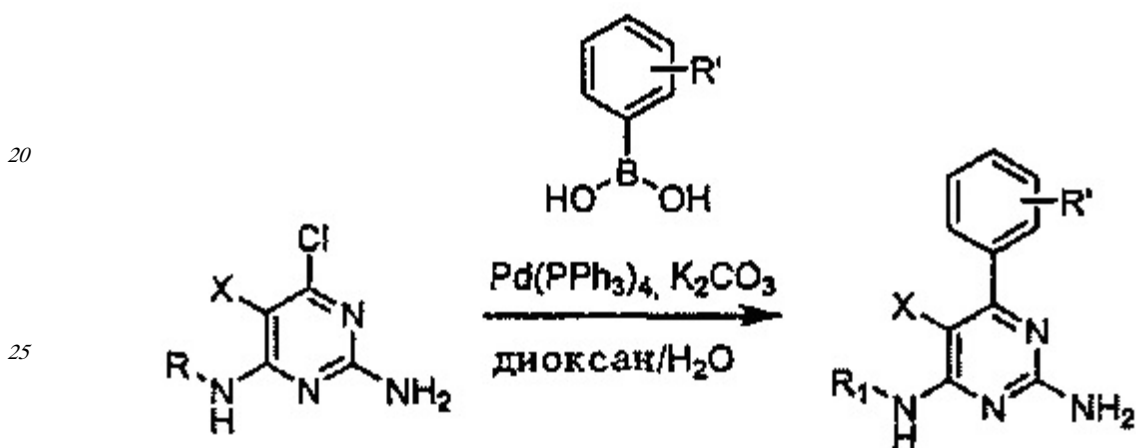
К смеси 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (1,0 ммоль), 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (1,3 экв.), карбоната натрия (3,2 экв.), 1,4 диоксана (4 мл) и воды (1 мл) в пробирке при перемешивании добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (5 мол. %). Пробирку герметично закрывают, и реакционную смесь греют при 90°C в течение 5 час и затем концентрируют. Сырой материал растворяют в этилацетате и промывают водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, концентрируют и очищают флэш-хроматографией (0→15% MeOH/DCM), и получают названное в заголовке соединение. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 216. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δH м.д. 7,64 (2H, д, J=8,53 Гц), 6,50-6,62 (3H, м), 6,03 (1H, с), 5,74 (2H, с), 5,37 (2H, с), 2,76 (3H, д, J=4,77 Гц).

## Общие процедуры



15

Общая процедура 1. К смеси 4-хлор-6-фенилпиримидин-2-амин (1 эквив.) и ДМФА (500 мкл) добавляют основание Хунига (3,4 эквив.) и соответствующий амин (1,6 эквив.). Смесь греют при 120°C в течение ночи. Сырую смесь очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт.

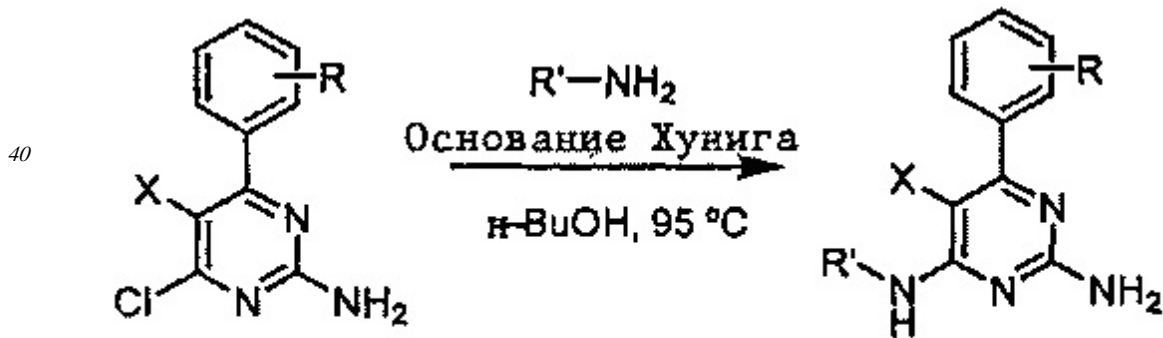


**X = H или Me**

30

35

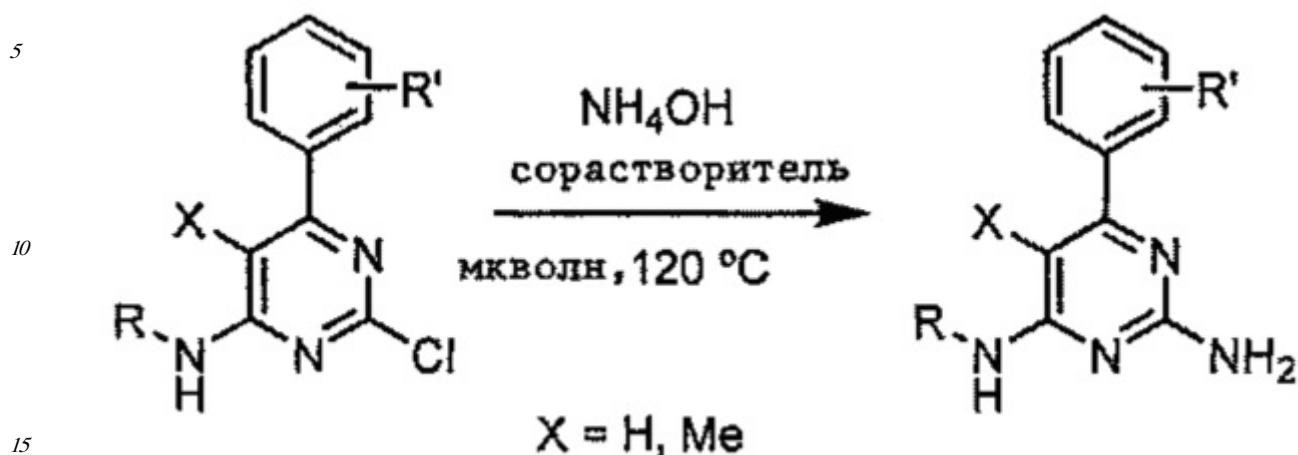
Общая процедура 2. К смеси подходящего хлорпиримидинового производного (1 эквив.) со смесью 1,4-диоксан/вода (4:1) добавляют соответствующее производное бороновой кислоты (или эфира бороновой кислоты) (1,3 эквив.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 эквив.) и Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 эквив.). Смесь греют при 95°C в течение ночи или в микроволновом реакторе до тех пор, пока реакция не завершится, как показывает ЖХМС. Сырую смесь очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт.



**X = H, Me**

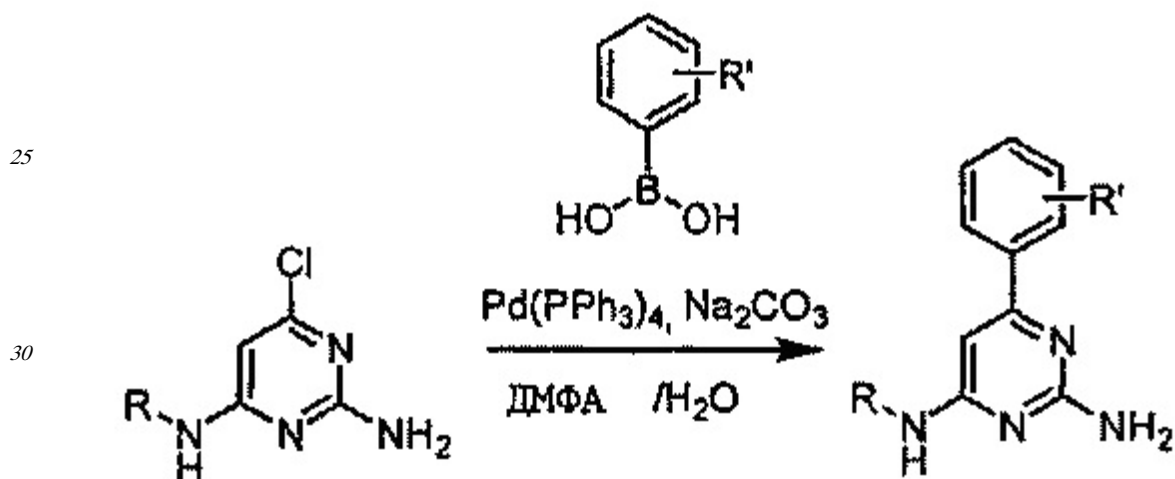
Общая процедура 3. К смеси подходящего хлорпиримидинового производного (1

эквив.) и *n*-BuOH (500 мкл) добавляют основание Хунига (3,4 эквив.) и соответствующий амин (1,6 эквив.). Смесь греют при 95°C в течение ночи. Сырую смесь очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт.



Общая процедура 4. Раствор соответствующего хлорпиримидинового производного (1 эквив.) в гидроксиде аммония (25% водн.) греют в микроволновом реакторе при 120°C до тех пор, пока реакция не завершится, как показывает ЖХМС. Затем растворитель выпаривают, и продукт сушат в вакууме. Дополнительную очистку препаративной ВЭЖХ выполняют тогда, когда это требуется.

20

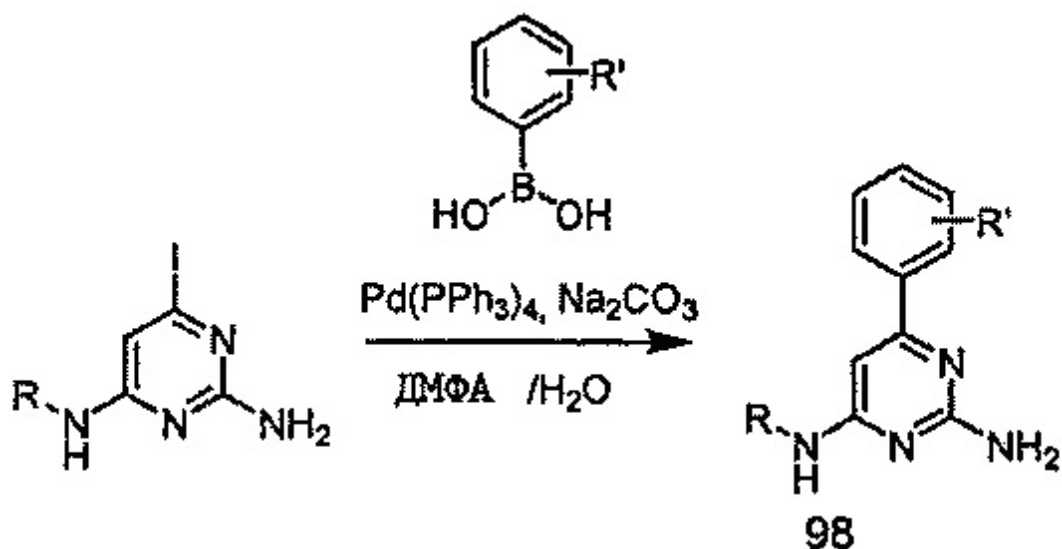


Общая процедура 5. К смеси подходящего хлорпиримидинового производного (1 эквив.) со смесью ДМФА/вода (9:1) добавляют соответствующее производное бороновой кислоты (или эфира бороновой кислоты) (1,1 эквив.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 эквив.) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,1 эквив.). Смесь греют при 120°C в течение ночи или в микроволновом реакторе до тех пор, пока реакция не завершится, как показывает ЖХМС. Затем сырую смесь очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт.

45

5

10

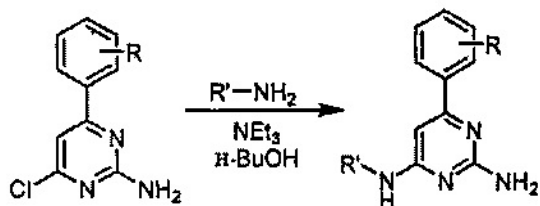


15

20

Общая процедура 6. К смеси подходящего иодпиримидинового производного (1 эквив.) со смесью ДМФА/вода (20:1) добавляют соответствующее производное бороновой кислоты (или эфира бороновой кислоты) (1,3 эквив.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 эквив.) и  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0,1 эквив.). Смесь греют при  $120^\circ\text{C}$  в течение ночи или в микроволновом реакторе до тех пор, пока реакция не завершится, как показывает ЖХМС. Затем сырую смесь очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт.

25



30

Общая процедура 7. Смесь подходящего 6-арил-4-хлорпиримидин-2-амина (1 эквив.), подходящего амина (1,5 эквив.) и триэтиламина (2 эквив.) в н-бутаноле (1,5 мл) греют в герметично закрытой пробирке при  $95^\circ\text{C}$  в течение ночи, концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт.

35

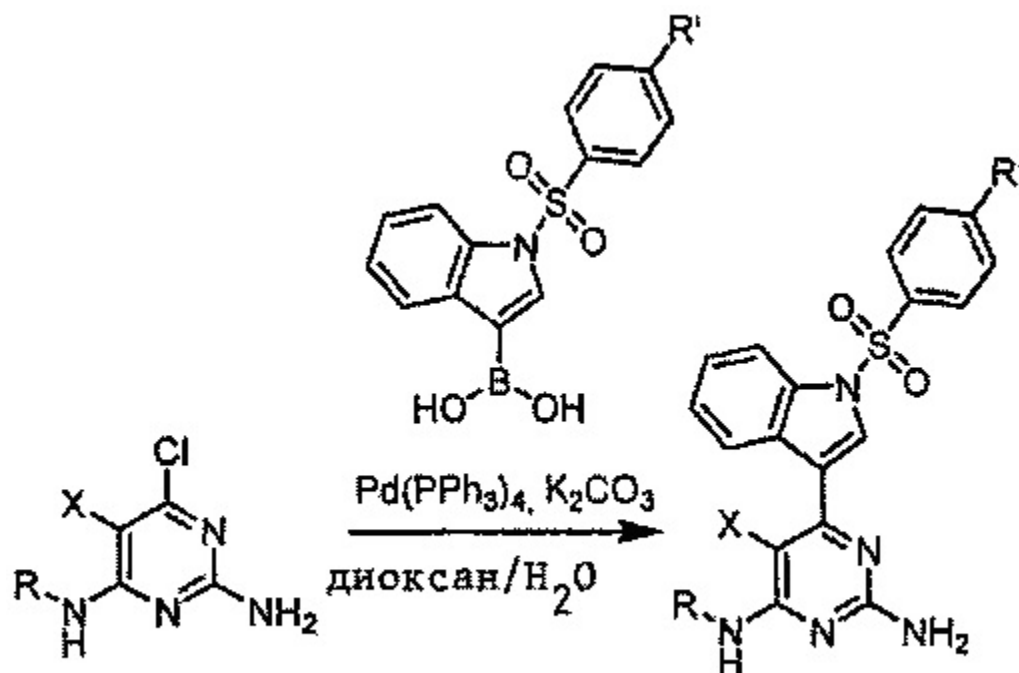
40

45

5

10

15



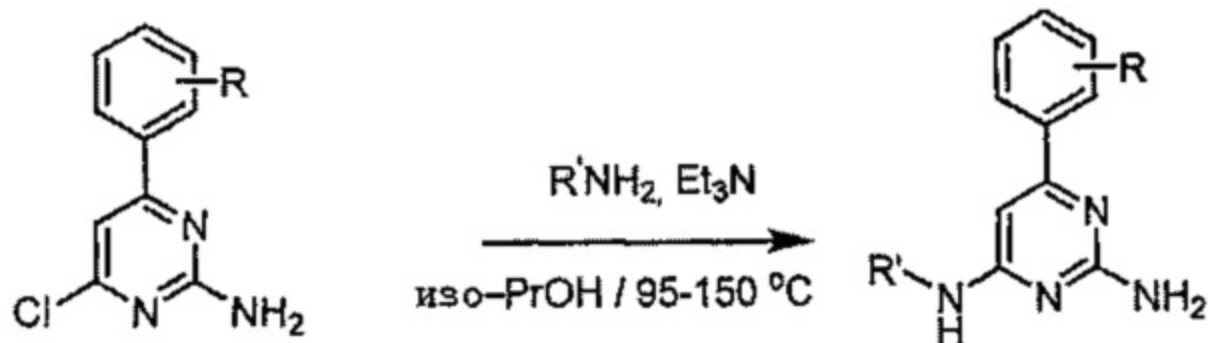
**X = H или Me**

20

Общая процедура 8. К смеси подходящего 4-хлорпиримидин-2-амина (1 эквив.) со смесью 1,4-диоксан/вода (4:1) добавляют нужную бороновую кислоту (или эфир бороновой кислоты) (1,3 эквив.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 эквив.) и  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0,1 эквив.). Смесь греют при  $95^\circ\text{C}$  в течение ночи или в микроволновом реакторе до тех пор, пока реакция не завершится, как показывает ЖХМС. Сырую смесь очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт.

25

30

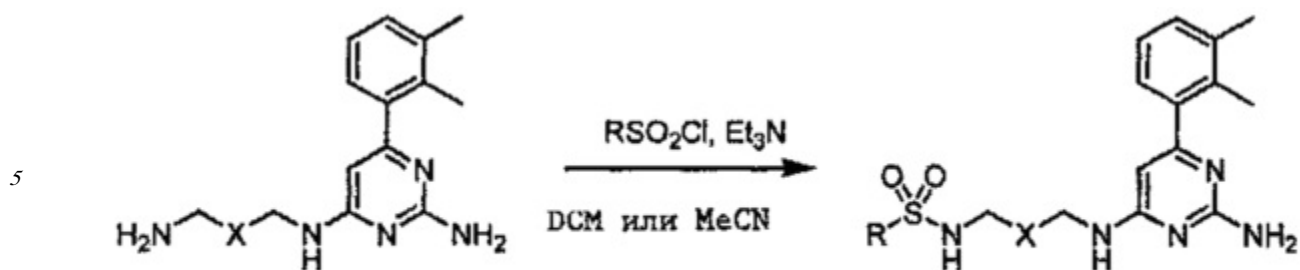


35

Общая процедура 9. Смесь подходящего амина (1 эквив.), подходящего хлорпиримидинового производного (1,2 эквив.) и триэтиламина (1,5 эквив.) в 2-пропанол (1,0 мл) греют в герметично закрытой пробирке при  $95^\circ\text{C}$  в течение ночи или при  $150^\circ\text{C}$  в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Затем реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ или хроматографией на силикагеле.

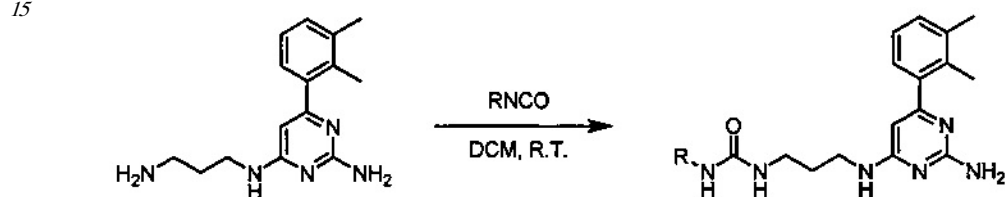
40

45

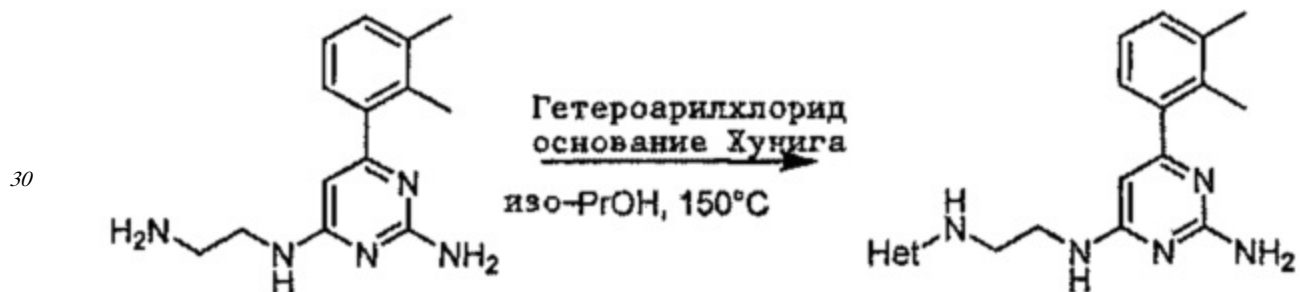


X = CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или связь

10  
15  
Общая процедура 10. Смесь 4-N-(аминоалкил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина (1,0 эквив.), подходящего сульфонилхлорида (1,2 эквив.) и триэтиламина (1,5 эквив.) в DCM или MeCN (1,0 мл) перемешивают в герметично закрытой пробирке при 50°C. По завершении реакции сырую смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ или хроматографией на силикагеле.



20  
25  
Общая процедура 11. Смесь 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина (1,0 эквив.) и соответствующего изоцианата (1,05 эквив.) растворяют в DCM. Полученную реакционную смесь перемешивают при rt до завершения реакции согласно ЖХМС. Затем смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ или хроматографией на силикагеле.



35  
40  
Общая процедура 12. Смесь 4-N-(2-аминоэтил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина (1,0 эквив.), соответствующего гетероарилхлорида (1,5 эквив.) и основания Хунига (1,5 эквив.) в 2-пропанол (0,5 мл) перемешивают в герметично закрытой пробирке при 150°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Затем сырую смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ или хроматографией на силикагеле.

#### Примеры

40  
45  
Полезность соединений по настоящему изобретению можно проиллюстрировать, например, по их активности *in vitro* в анализах на клоногенность и/или жизнеспособность раковых клеток, описанных ниже. Связь между активностью в анализе на клоногенность опухолевых клеток и противоопухолевой активностью при клинических действиях в технике установлена (например, см. реф. Silverstini et al., Stem Cells, 1993,11(6), 258-35).

#### Пример 1

4-N-Циклогексил-6-фенилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 1 из циклогексанамин и 4-хлор-6-фенилпиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 269. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 8,79-

8,61 (1H, м), 7,78-7,67 (2H, м), 7,66-7,55 (3H, м), 6,33 (1H, с), 4,05-3,85 (1H, м), 2,00-1,83 (2H, м), 1,80-1,70 (2H, м), 1,41-1,10 (6H, м).

Пример 2

4-N-Этил-6-фенилпиримидин-2,4-диамин

5 Получают согласно общей процедуре 1 из этанамина и 4-хлор-6-фенилпиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 215. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 8,82 (1H, с), 7,74-7,71 (2H, м), 7,67-7,57 (3H, м), 6,33 (1H, с), 3,53-3,41 (2H, м), 1,18 (3H, т, J=7,1 Гц).

Пример 3

4-N-(3-Этоксипропил)-6-фенилпиримидин-2,4-диамин

10 Получают согласно общей процедуре 1 из 3-этоксипропан-1-амина и 4-хлор-6-фенилпиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 273. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 8,82 (1H, с), 7,74-7,71 (2H, м), 7,63-7,59 (3H, м), 6,37 (1H, с), 3,45-3,41 (6H, м), 1,80 (2H, к, J=6,5 Гц), 1,11 (3H, т, J=6,5 Гц).

15 Пример 4

6-Фенил-4-N-пропилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из фенилбороновой кислоты и 6-хлор-4-N-пропилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 229.

Пример 5

20 6-(4-Метансульфонилфенил)-4-N-пропилпиримидин-2,4-диамин Получают согласно общей процедуре 2 из (4-метансульфонилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-пропилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 307. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 8,21-8,11 (2H, м), 8,05-7,92 (2H, м), 6,42 (1H, с), 3,50-3,40 (2H, м), 3,31 (3H, с), 1,68-1,51 (2H, м), 0,94 (3H, т, J=7,1 Гц).

Пример 6

4-N-(Циклопропилметил)-6-фенилпиримидин-2,4-диамин

30 Получают согласно общей процедуре 1 из циклопропилметанамина и 4-хлор-6-фенилпиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 241. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 8,92 (1H, с), 7,83-7,50 (5H, м), 6,39 (1H, с), 3,33-3,20 (2H, м), 1,15-0,95 (1H, м), 0,51 (1H, д, J=5,8 Гц), 0,27 (1H, д, τ=5,8 Гц).

Пример 7

4-N-(Оксан-4-ил)-6-фенилпиримидин-2,4-диамин

35 Получают согласно общей процедуре 1 из оксан-4-амина и 4-хлор-6-фенилпиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 271.

Пример 8

4-N-(Фуран-2-илметил)-6-фенилпиримидин-2,4-диамин

40 Получают согласно общей процедуре 1 из фуран-2-илметанамина и 4-хлор-6-фенилпиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 267.

Пример 9

4-N-(Пентан-3-ил)-6-фенилпиримидин-2,4-диамин

45 Получают согласно общей процедуре 1 из пентан-3-амина и 4-хлор-6-фенилпиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 257.

Пример 10

6-Фенил-4-N-(пропан-2-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 1 из пропан-2-амина и 4-хлор-6-

фенилпиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 229.

Пример 11

4-N-Бензил-6-фенилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 1 из фенилметанамина и 4-хлор-6-фенилпиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 277. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 7,92-7,84 (2H, м), 7,48-7,40 (4H, м), 7,37-7,27 (4H, м), 7,27-7,20 (1H, м), 6,29 (1H, с), 6,06 (2H, с), 4,54 (2H, д, J=5,9 Гц).

Пример 12

4-N-[2-(Морфолин-4-ил)этил]-6-фенилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 1 из 2-(морфолин-4-ил)этан-1-амина и 4-хлор-6-фенилпиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 300.

Пример 13

6-(4-Хлорфенил)-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 1 из циклопропанамина и 4-хлор-6-фенилпиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 261.

Пример 14

4-N-трет-Бутил-6-(4-хлорфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-хлорфенил)бороновой кислоты и 4-N-трет-бутил-6-хлорпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 277. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 8,38 (1H, с), 7,75-7,66 (4H, м), 6,38 (1H, с), 1,46 (9H, с).

Пример 15

6-(4-Хлорфенил)-4-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2,4- диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-хлорфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 305.

Пример 16

4-N-Циклопропил-6-[3-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из [3-(трифторметил)фенил] бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 295.

Пример 17

4-N-трет-Бутил-6-(4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-метоксифенил)бороновой кислоты и 4-N-трет-бутил-6-хлорпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 273. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 7,65 (2H, д, J=9,4 Гц), 7,15 (2H, д, J=9,4 Гц), 6,35 (1H, с), 3,85 (3H, с), 1,45 (9H, с).

Пример 18

4-N-Циклопропил-6-(4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 257. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 7,79-7,72 (2H, м), 7,17-7,15 (2H, м), 6,24 (1H, с), 3,85 (4H, с), 0,83-0,81 (2H, м), 0,62-0,60 (2H, м).

Пример 19

6-(3-Хлорфенил)-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (3-хлорфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 261. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,



CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,78-7,76 (1H, м), 7,64-7,57 (3H, м), 6,27 (1H, с), 0,89-0,87 (2H, м), 0,70-0,63 (3H, м).

Пример 20

4-N-трет-Бутил-6-[3-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и 4-N-трет-бутил-6-хлорпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 311.

Пример 21

6-(3-Хлорфенил)-4-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (3-хлорфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 305. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,78-7,76 (1H, м), 7,65-7,63 (2H, м), 7,59-7,57 (1H, м), 6,30 (1H, с), 4,30-4,28 (1H, м), 4,02-3,98 (2H, м), 3,53-3,51 (2H, м), 2,01-2,00 (2H, м), 1,65-1,63 (2H, м).

Пример 22

4-N-трет-Бутил-6-(3-хлорфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (3-хлорфенил)бороновой кислоты и 4-N-трет-бутил-6-хлорпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 277. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,75-7,73 (1H, м), 7,65-7,62 (2H, м), 7,59-7,55 (2H, м), 1,52 (9H, с).

Пример 23

4-N-Метил-6-[1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 394. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,36 (1H, с), 8,07 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,93 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,83 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,51-7,44 (1H, м), 7,43-7,31 (3H, м), 6,46 (1H, с), 3,04 (3H, с), 2,37 (3H, с).

Пример 24

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 337.

Пример 25

6-(3-Хлорфенил)-4-N-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (3-хлорфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-(2,2,2-трифторэтил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 303.

Пример 26

6-[1-(Бензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(бензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 380. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> 8,43-8,25 (2H, м), 8,10-8,03 (2H, м), 8,01-7,95 (1H, м), 7,77-7,68 (1H, м), 7,66-7,56 (2H, м), 7,46-7,26 (2H, м), 6,74 (1H, ушс), 6,32 (1H, с), 6,02 (2H, с), 2,81 (3H, д, J=5,0 Гц).

Пример 27

4-N-Циклопропил-6-[1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС

[M+H]<sup>+</sup> 420. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,14 (1H, с), 8,07 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,01 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,86 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,43-7,23 (4H, м), 6,43 (1H, с), 2,65 (1H, с), 2,34 (3H, с), 0,88-0,74 (2H, м), 0,65-0,48 (2H, м).

5 Пример 28

6-[1-(Бензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(бензолсульфонил)-1H-индол-3-ил] бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 406. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,16 (1H, с), 8,10-7,98 (4H, м), 7,66-7,58 (1H, м),  
10 7,56-7,46 (2H, м), 7,43-7,25 (2H, м), 6,43 (1H, с), 2,66 (1H, с), 0,84-0,81 (2H, м), 0,58-0,55 (2H, м).

15 Пример 29

6-[1-(Бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b] пиридин-3-ил] бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 381. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,55 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,41-8,30 (2H, м), 8,22-  
20 8,11 (2H, м), 7,71-7,61 (1H, м), 7,57-7,50 (2H, м), 7,37-7,28 (1H, м), 6,27 (1H, с), 2,92 (3H, с).

25 Пример 30

6-[1-(Бензолсульфонил)-1H-индол-4-ил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(бензолсульфонил)-1H-индол-4-ил] бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 380.  
25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,08 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,97-7,89 (2H, м), 7,73 (1H, д, J=3,8 Гц), 7,65-7,56 (1H, м), 7,53-7,45 (3H, м), 7,39 (1H, т, J=8,2 Гц), 7,10 (1H, д, J=3,8 Гц), 6,10 (1H, с), 2,89 (3H, с).

30 Пример 31

6-[1-(Бензолсульфонил)-1H-индол-5-ил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(бензолсульфонил)-1H-индол-5-ил] бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 380.  
35 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,07-7,99 (2H, м), 7,98-7,89 (2H, м), 7,83-7,74 (1H, м), 7,71 (1H, д, J=4,0 Гц), 7,64-7,55 (1H, м), 7,54-7,45 (2H, м), 6,80 (1H, д, J=4,0 Гц), 6,21 (1H, с), 2,90 (3H, с).

40 Пример 32

6-(2-Метоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2-метоксифенил)бороновой кислоты и  
40 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 231. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,50 (1H, дд, J=7,5 и 1,7 Гц), 7,41-7,36 (1H, м), 7,08 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,01 (1H, тд, J=7,5 и 1,0 Гц), 6,17 (1H, с), 3,84 (3H, с), 2,89 (3H, с).

45 Пример 33

6-(4-Метоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-метоксифенил)бороновой кислоты и  
6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 231.

Пример 34

6-[3,5-Бис(трифторметил)фенил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из [3,5-бис(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 337. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,31 (2H, c), 8,17 (1H, c), 7,55-7,20 (3H, ушс), 6,45 (1H, c), 3,02 (3H, c).

5 Пример 35

6-(Изохинолин-4-ил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (изохинолин-4-ил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 252. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 9,17 (1H, c), 8,78 (1H, c), 8,17 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,98-7,94 (1H, м), 7,80-7,77 (1H, м), 6,54 (1H, c), 3,10 (3H, c).

10 Пример 36

4-N-Метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 269. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,93-7,87 (4H, м), 6,38 (1H, c), 3,04 (3H, c).

15 Пример 37

4-N-Метил-6-[3-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 269. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,05 (1H, c), 7,99 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,92 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,79 (1H, т, J=8,0 Гц), 6,38 (1H, c), 3,05 (3H, c).

20 Пример 38

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

25 Получают согласно общей процедуре 3 из метанамина и 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 269. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,79-7,77 (1H, м), 7,50-7,49 (2H, м), 6,12 (1H, c), 3,04 (3H, c).

30 Пример 39

6-(2H-1,3-Бензодиоксол-5-ил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 245. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,42-7,39 (1H, м), 7,36-7,35 (1H, м), 6,89 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,15 (1H, c), 6,02 (1H, c), 2,92 (3H, c).

35 Пример 40

3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]бензонитрил

Получают согласно общей процедуре 2 из (3-цианофенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 226. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,15 (1H, c), 8,05-8,03 (1H, м), 7,95-7,92 (1H, м), 7,74 (1H, т, J=8,5 Гц), 6,35 (1H, c), 3,02 (3H, c).

40 Пример 41

N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}ацетамид

Получают согласно общей процедуре 2 из (3-ацетамидофенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 258. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,20 (1H, c), 7,56-7,52 (2H, м), 7,45-7,43 (1H, м), 6,31 (1H, c), 3,06 (3H, c), 2,19 (3H, c).

45 Пример 42

4-N-Метил-6-[4-(морфолин-4-сульфонил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из [4-(морфолин-4-сульфонил)фенил]

бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  350.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,99 (4H, c), 6,42 (1H, c), 3,76-3,72 (4H, м), 3,07 (3H, c),  
3,06-3,03 (4H, м).

Пример 43

6-(4-Метансульфонилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-метансульфонилфенил)бороновой

кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  279. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,20-8,17 (2H, м), 8,00-7,97 (2H, м), 6,41 (1H, c), 3,22 (3H, c), 3,08 (3H, c).

Пример 44

4-N-Метил-6-[3-(морфолин-4-карбонил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из [3-(морфолин-4-карбонил)фенил]бороновой

кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  314. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,00-7,96 (1H, м), 7,92 (1H, c), 7,57 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,52 (1H, дт, J=7,8 и 1,4 Гц), 6,27 (1H, c), 3,79-3,50 (8H, м), 2,94 (3H, c).

Пример 45

3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-N-(фуран-2-илметил)бензамид

Получают согласно общей процедуре 2 из {4-[(фуран-2-илметил)карбамоил]фенил}

бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  324.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,93-7,90 (4H, м), 7,46-7,44 (1H, м), 6,39-6,37 (1H, м), 6,34-6,32 (1H, м), 6,28 (1H, c), 4,60 (2H, c), 2,94 (3H, c).

Пример 46

N-{4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}метансульфонамид

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-метансульфонамидофенил)бороновой

кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  294. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,72-7,70 (2H, м), 7,43-7,40 (2H, м), 6,29 (1H, c), 3,06 (3H, c), 3,03 (3H, c).

Пример 47

N-{4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}ацетамид

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-ацетамидофенил)бороновой кислоты

и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  258. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,82-7,80 (2H, м), 7,75-7,73 (2H, м), 6,31 (1H, c), 3,03 (3H, c), 2,18 (3H, д, J=2,5 Гц).

Пример 48

4-N-Метил-6-(пиридин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (пиридин-4-ил)бороновой кислоты и 6-

хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  202. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,79 (2H, дд, J=4,7 и 1,6 Гц), 7,76 (2H, д, J=4,7 Гц), 6,47 (1H, c), 3,07 (3H, c).

Пример 49

6-(6-Метоксипиридин-3-ил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой

кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  232.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  8,57 (1H, с), 8,03 (1H, д,  $J=7,3$  Гц), 6,98 (1H, д,  $J=7,3$  Гц), 6,30 (1H, с), 4,02 (3H, с), 3,07 (3H, с).

Пример 50

6-(2-Фтор-4-фенилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2-фтор-4-фенилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  295.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,75-7,61 (5H, м), 7,54-7,44 (3H, м), 6,41 (1H, с), 6,30 (1H, с), 3,06 (3H, с).

Пример 51

4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]бензонитрил

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-цианофенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  226.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  8,03 (2H, д,  $J=8,2$  Гц), 7,84-7,80 (2H, м), 6,29 (1H, с), 2,93 (3H, с).

Пример 52

4-N-Метил-6-(хинолин-5-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (хинолин-5-ил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  252.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  8,98 (1H, дд,  $J=4,2$  и  $1,9$  Гц), 8,49 (1H, д,  $J=8,6$  Гц), 8,26 (1H, д,  $J=8,6$  Гц), 7,95-7,91 (1H, м), 7,82 (1H, д,  $J=7,2$  Гц), 7,67 (1H, дд,  $J=8,6$  и  $4,2$  Гц), 6,23 (1H, с), 3,08 (3H, с).

Пример 53

6-(4-Хлорфенил)-4-N-(проп-2-ен-1-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-хлорфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-(проп-2-ен-1-ил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  261.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,75-7,73 (2H, м), 7,64-7,62 (2H, м), 6,36 (1H, с), 6,02-5,92 (1H, м), 5,33-5,31 (1H, м), 5,23-5,20 (1H, м), 4,18-4,16 (2H, м).

Пример 54

6-(4-Метоксифенил)-4-N-(проп-2-ен-1-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-(проп-2-ен-1-ил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  257.

Пример 55

6-(4-Хлорфенил)-4-N-циклопентилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-хлорфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопентилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  289.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,60 (2H, д,  $J=8,8$  Гц), 7,51-7,49 (2H, м), 6,17 (1H, с), 4,36 (1H, с), 2,00-1,93 (2H, м), 1,73-1,65 (2H, м), 1,61-1,53 (2H, м), 1,50-1,43 (2H, м).

Пример 56

4-N-Циклопентил-6-(метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из 6-хлор-4-N-циклопентилпиримидин-2,4-диамина и (4-метоксифенил)бороновой кислоты. ЖХМС  $[M+H]^+$  285.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,68 (2H, д,  $J=9,2$  Гц), 7,12 (2H, д,  $J=9,2$  Гц), 6,27 (1H, с), 4,47 (1H, к,  $J=6,7$  Гц), 3,89 (3H, с), 2,10-2,03 (2H, м), 1,82-1,79 (2H, м), 1,72-1,63 (2H, м), 1,62-1,53 (2H, м).

Пример 57

4-N-Циклопентил-6-[3-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из [3-(трифторметил)фенил] бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопентилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 323. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,17 (1H, с), 8,08 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,74 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,65 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,28 (1H, с), 4,29 (1H, с), 2,09-1,99 (2H, м), 1,75-1,74 (2H, м), 1,71-1,62 (2H, м), 1,60-1,49 (2H, м).

Пример 58

6-(4-Хлорфенил)-4-N-циклобуталпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-хлорфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклобутилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 275. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,83 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,45 (2H, д, J=8,4 Гц), 6,17 (1H, с), 4,42 (1H, с), 2,44-2,38 (2H, м), 2,02-1,94 (2H, м), 1,83-1,76 (2H, м).

Пример 59

4-N-Циклобутил-6-(4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклобутилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 271. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,68 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,14 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,22 (1H, с), 4,64 (1H, к, J=7,9 Гц), 3,90 (3H, с), 2,46-2,38 (2H, м), 2,12-2,01 (2H, м), 1,87-1,78 (2H, м).

Пример 60

4-N-Циклобутил-6-[3-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклобутилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 309. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,68 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,14 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,22 (1H, с), 4,64 (1H, к, J=7,9 Гц), 3,90 (3H, с), 2,46-2,38 (2H, м), 2,12-2,01 (2H, м), 1,87-1,78 (2H, м).

Пример 61

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-пентилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из пентан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 325. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,80-7,78 (1H, м), 7,52-7,50 (2H, м), 6,12 (1H, с), 3,54-3,50 (2H, м), 1,69-1,65 (2H, м), 1,42-1,39 (4H, м), 0,98-0,95 (3H, м).

Пример 62

4-N-Циклопропил-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из циклопропанамина и 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 295. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 7,51 (1H, дд, J=7,9 и 1,6 Гц), 7,41 (1H, дд, J=7,9 и 1,6 Гц), 7,28 (1H, т, J=7,9 Гц), 6,35 (1H, с), 5,21 (1H, с), 4,78 (2H, с), 2,63-2,47 (1H, м), 0,86-0,78 (2H, м), 0,64-0,57 (2H, м).

Пример 63

4-N-трет-Бутил-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из 2-метилпропан-2-амина и 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 311.

Пример 64

4-N-Циклобутил-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из циклобутанамина и 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 309. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,60-7,58 (1H, м), 7,37-7,34 (2H, м), 5,89 (1H, с), 4,46 (1H, с), 3,37 (2H, с), 2,43-2,35 (2H,

м), 2,01-1,94 (2H, м), 1,80-1,72 (2H, м).

Пример 65

4-N-Циклопентил-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из циклопентанамина и 4-хлор-6-(2,3-

5 дихлорфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 323. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,62-7,56 (1H, м), 7,40-7,34 (2H, м), 5,93 (1H, с), 3,37 (1H, с), 2,09-1,98 (2H, м), 1,82-1,72 (2H, м), 1,71-1,61 (2H, м), 1,58-1,48 (2H, м).

Пример 66

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-этилпиримидин-2,4-диамин

10 Получают согласно общей процедуре 3 из этанамина и 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил) пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 283. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,62-7,57 (1H, м), 7,40-7,35 (2H, м), 5,92 (1H, с), 3,44-3,36 (2H, м), 1,24 (3H, т, J=7,1 Гц).

Пример 67

15 6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-(оксолан-3-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из оксолан-3-амина и 4-хлор-6-(2,3-

дихлорфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 325. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,63-7,58 (1H, м), 7,39-7,35 (2H, м), 5,98 (1H, с), 4,59 (1H, с), 4,02-3,94 (2H, м), 3,90-3,82 (1H, м), 3,73-3,67 (1H, м), 2,36-2,26 (1H, м), 1,99-1,89 (1H, м).

20 Пример 68

6-(3,4-Дихлорфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (3,4-дихлорфенил)бороновой кислоты и

6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 269. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, 25 CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,96 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,77 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,70-7,55 (2H, м), 6,35 (1H, с), 3,06 (3H, с).

Пример 69

6-(4-трет-Бутилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 5 из (4-трет-бутилфенил)бороновой кислоты

30 и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 257. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,77 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,53-7,48 (2H, м), 6,22 (1H, с), 2,93 (3H, с), 1,38 (9H, с).

Пример 70

4-N-Метил-6-(4-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин

35 Получают согласно общей процедуре 5 из (4-метилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 215. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,73 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,9 Гц), 6,20 (1H, с), 2,93 (3H, с), 2,41 (3H, с).

Пример 71

40 6-(2,4-Дихлорфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 5 из (2,4-дихлорфенил)бороновой кислоты и

6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 269. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,57 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,48-7,41 (2H, м), 5,98 (1H, с), 2,92 (3H, с).

Пример 72

45 4-N-Метил-6-(2,4,5-трифторфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 5 из (2,4,5-трифторфенил)бороновой кислоты

и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 255. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,86-7,75 (1H, м), 7,31-7,24 (1H, м), 6,25 (1H, с), 2,91 (3H, с).

## Пример 73

6-(4-Фтор-2-метоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 5 из (4-фтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 249. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,57 (1H, дд, J=8,5 и 6,3 Гц), 6,89 (1H, дд, J=11,4 и 2,5 Гц), 6,76 (1H, тд, J=8,5 и 2,5 Гц), 6,19 (1H, с), 3,87 (3H, с), 2,90 (3H, с).

## Пример 74

6-(5-Хлор-2-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 5 из (5-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 249. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,33-7,23 (3H, м), 5,85 (1H, с), 2,92 (3H, с), 2,32 (3H, с).

## Пример 75

6-(2,4-Дифторфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 5 из (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 237. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,88-7,79 (1H, м), 7,10-7,00 (2H, м), 6,19 (1H, д, J=2,0 Гц), 2,92 (3H, с).

## Пример 76

6-(5-Фтор-2-метоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 5 из (5-фтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 249. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,36 (1H, дд, J=9,4 и 3,1 Гц), 7,15-7,04 (2H, м), 6,28 (1H, с), 3,85 (3H, с), 2,91 (3H, с).

## Пример 77

6-(2-Хлорфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 5 из (2-хлорфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 235. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,51-7,44 (1H, м), 7,42-7,36 (2H, м), 5,98 (1H, с), 2,92 (3H, с).

## Пример 78

4-N-Метил-6-(пиридин-2-ил)пиримидин-2,4-диамин

К раствору 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (1 экв.) и 2-(трибутилстаннил)пиридина (1,3 экв.) в толуоле (1 мл) добавляют CuI (0,25 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05 экв.).

Реакционную смесь греют при 120°C в течение 1 часа. Сырую смесь очищают ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 202.

## Пример 79

6-(4-Метокси-3-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин Получают согласно общей процедуре 6 из (4-метокси-3-метилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 245. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,72-7,62 (2H, м), 6,99 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,18 (1H, с), 3,91 (3H, с), 2,94 (3H, с), 2,28 (3H, с).

## Пример 80

6-(3-Хлор-4-фторфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (3-хлор-4-фторфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 253. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,05-7,99 (1H, м), 7,87-7,79 (1H, м), 7,33 (1H, т, J=8,2 Гц), 6,23 (1H, с), 2,94 (3H, с).



## Пример 81

4-N-Метил-6-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [4-(трифторметокси)фенил]бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  285.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,98-7,92 (2H, м), 7,38-7,32 (2H, м), 6,23 (1H, с), 2,93 (3H, с).

## Пример 82

6-(3-Фтор-4-метоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (3-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  249.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,97-7,60 (2H, м), 7,21-7,12 (1H, м), 6,20 (1H, с), 3,95 (3H, с), 2,94 (3H, с).

## Пример 83

6-(3,4-Дифторфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  237.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,86-7,77 (1H, м), 7,74-7,66 (1H, м), 7,40-7,30 (1H, м), 6,23 (1H, с), 2,94 (3H, с).

## Пример 84

4-N-Метил-6-[4-(пропан-2-илокси)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [4-(пропан-2-илокси)фенил] бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  259.

## Пример 85

6-[2-Фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [2-фтор-3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  287.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,98 (1H, т,  $J=7,0$  Гц), 7,87 (1H, т,  $J=7,0$  Гц), 7,52 (1H, т,  $J=8,0$  Гц), 6,27 (1H, д,  $J=1,5$  Гц), 3,00 (3H, с).

## Пример 86

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  229.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,24-7,18 (1H, м), 7,17-7,05 (2H, м), 5,82 (1H, с), 2,92 (3H, с), 2,35 (3H, с), 2,22 (3H, с).

## Пример 87

6-(3-Хлор-2-фторфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (3-хлор-2-фторфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  253.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,71-7,65 (1H, м), 7,58-7,53 (1H, м), 7,30-7,22 (1H, м), 6,18 (1H, д,  $J=2,1$  Гц), 2,93 (3H, с).

## Пример 88

6-(4-Хлор-2-фторфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (4-хлор-2-фторфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  253.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,73-7,65 (2H, м), 7,62-7,55 (1H, м), 6,34 (1H, с), 3,03 (3H, с).

## Пример 89

## 4-N-Метил-6-[2-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  269.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,80 (1H, д,  $J=8,1$  Гц), 7,70 (1H, т,  $J=7,7$  Гц), 7,61 (1H, т,  $J=7,7$  Гц), 7,48 (1H, д,  $J=8,1$  Гц), 5,88 (1H, с), 2,92 (3H, с).

## Пример 90

## 4-N-Метил-6-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (1-метил-1H-имидазол-4-ил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  255.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  8,42 (1H, с), 7,69-7,63 (1H, м), 7,60-7,50 (2H, м), 6,33 (1H, с), 4,14 (3H, с), 2,97 (3H, с).

## Пример 91

## 6-[2-Хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [2-хлор-3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  303.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,90-7,85 (1H, м), 7,71-7,66 (1H, м), 7,62-7,55 (1H, м), 5,95 (1H, с), 2,94 (3H, с).

## Пример 92

## 6-(2-Хлор-3-фторфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2-хлор-3-фторфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  253.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,46-7,38 (1H, м), 7,35-7,28 (2H, м), 5,98 (1H, с), 2,93 (3H, с).

## Пример 93

## 6-(2,3-Дифторфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2,3-дифторфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  237.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,58-7,51 (1H, м), 7,34-7,31 (1H, м), 7,29-7,22 (1H, м), 6,20 (1H, с), 2,93 (3H, с).

## Пример 94

## 6-(3-Хлор-2-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (3-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  249.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,47-7,41 (1H, м), 7,27-7,21 (2H, м), 5,85 (1H, с), 2,93 (3H, с), 2,36 (3H, с).

## Пример 95

## 6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N,5-диметилпиримидин-2,4-диамин

Стадия 1. Получают 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиримидин-2-амин согласно общей процедуре 2 из 4,6-дихлор-5-метилпиримидин-2-амина и (2,3-дихлорфенил)бороновой кислоты (и с использованием ДМФА вместо диоксана).

Стадия 2. 6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N,5-диметилпиримидин-2,4-диамин получают согласно общей процедуре 3 из метанамина и 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиримидин-2-амина (полученного выше на стадии 1). ЖХМС  $[M+H]^+$  283.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,62 (1H, дд,  $J=7,9$  и  $1,9$  Гц), 7,41 (1H, т,  $J=7,9$  Гц), 7,27 (1H, дд,  $J=7,9$  и  $1,9$  Гц), 3,01 (3H, с), 1,71 (3H, с).

## Пример 96

## 4-N-Циклопропил-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из циклопропанамина и 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиримидин-2-амин (полученного выше в примере 95 на стадии 1). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 309. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,83 (1H, дд, J=7,7 и 1,2 Гц), 7,56 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,48 (1H, дд, J=7,8 и 1,2 Гц), 3,17-3,09 (1H, м), 1,79 (3H, с), 0,96-0,90 (2H, м), 0,82-0,75 (2H, м).

Пример 97

6-(7-Хлор-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (7-хлор-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)

бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 279. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,11 (1H, с), 7,04 (1H, с), 6,13 (2H, с), 6,10 (1H, с), 3,04 (3H, с).

Пример 98

6-(2,3-Дихлор-4-метоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Стадия 1. Получают 4-хлор-6-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)пиримидин-2-амин согласно общей процедуре 2 из 4,6-дихлорпиримидин-2-амин и (2,3-дихлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты.

Стадия 2. 6-(2,3-Дихлор-4-метоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин получают согласно общей процедуре 3 из метанамина и 4-хлор-6-(2,3-дихлор-5-метоксифенил)пиримидин-2-амин (полученного выше на стадии 1). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 299. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,49 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,24 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,11 (1H, с), 4,01 (3H, с), 3,09 (3H, с).

Пример 99

6-(2,3-Дихлор-5-метоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2,3-дихлор-5-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 299. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,38 (1H, д, J=2,9 Гц), 7,12 (1H, д, J=2,9 Гц), 6,13 (1H, с), 3,88 (3H, с), 3,05 (3H, с).

Пример 100

4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенол

Получают согласно общей процедуре 6 из (4-гидроксифенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 217. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,69 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,85 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,15 (1H, с), 4,59 (1H, с), 2,93 (3H, с).

Пример 101

{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}метанол

Получают согласно общей процедуре 6 из [3-(гидроксиметил)фенил]бороновой

кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 231. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,83 (1H, с), 7,76-7,70 (1H, м), 7,45-7,41 (2H, м), 6,22 (1H, с), 4,68 (2H, с), 2,92 (3H, с).

Пример 102

4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]бензойная кислота

Получают согласно общей процедуре 6 из 4-(дигидроксифенил)бензойной кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 245.

Пример 103

Метил-4-[2-амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]бензоат

Получают согласно общей процедуре 6 из [4-(метоксикарбонил)фенил]бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 259. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,12-8,06 (2H, м), 7,95 (2H, д, J=8,2 Гц), 6,28 (1H, с), 3,94 (3H, с), 2,93 (3H, с).

5 Пример 104

6-[3-Хлор-4-(морфолин-4-карбонил)фенил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [3-хлор-4-(морфолин-4-карбонил)фенил] бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 348. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,90 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,75 (1H, дд, J=7,9 и 1,8 Гц), 7,59 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,35 (1H, с), 3,85-3,74 (6H, м), 3,69-3,60 (2H, м), 3,04 (3H, с).

10 Пример 105

4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-2,3-дигидрофенол

Получают согласно общей процедуре 6 из 2,3-дихлор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 285. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,32 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,04 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,09 (1H, с), 3,04 (3H, с).

15 Пример 106

Метил-(2E)-3-{4-[2-амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}проп-2-еноат

Получают согласно общей процедуре 6 из {4-[(1E)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил]фенил}бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 285. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,82 (4H, с), 7,76 (1H, д, J=16,0 Гц), 6,69 (1H, д, J=16,0 Гц), 6,36 (1H, с), 3,83 (3H, с), 3,04 (3H, с).

20 Пример 107

Метил-(2E)-3-{3-[2-амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}проп-2-еноат

Получают согласно общей процедуре 6 из {3-[(1E)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил]фенил}бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 285. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,99-7,95 (1H, м), 7,92-7,86 (1H, м), 7,83-7,73 (2H, м), 7,69-7,63 (1H, м), 6,72 (1H, д, J=16,0 Гц), 6,37 (1H, с), 3,83 (3H, с), 3,07 (3H, с).

25 Пример 108

4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]бензальдегид

Получают согласно общей процедуре 6 из (4-формилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 229.

30 Пример 109

1-(4-(2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил)фенил)этанон

Получают согласно общей процедуре 6 из (4-ацетилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 243. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,22-8,15 (2H, м), 7,88-7,82 (2H, м), 6,38 (1H, с), 3,05 (3H, с), 2,67 (3H, с).

35 Пример 110

4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-N-метилбензамид

Получают согласно общей процедуре 6 из [4-(метилкарбамоил)фенил]бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 258. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,02 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,83 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,38 (1H, с), 3,06 (3H, с), 2,97 (3H, с).

## Пример 111

6-(4-Этенилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (4-этенилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  227.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,75-7,63 (4H, м), 6,84 (1H, дд,  $J=17,5$  и  $10,7$  Гц), 6,34 (1H, с), 5,98 (1H, д,  $J=17,5$  Гц), 5,43 (1H, д,  $J=10,7$  Гц), 3,06 (3H, с).

## Пример 112

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(пиперидин-1-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 7 из 2-(пиперидин-1-ил)этан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС  $[M+H]^+$  326.

## Пример 113

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(морофлин-4-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 7 из 2-(морофлин-4-ил)этан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС  $[M+H]^+$  328.

## Пример 114

4-N-Циклопропил-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  255.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,42-7,31 (1H, м), 7,29-7,12 (2H, м), 6,44 (0,3 H, с), 5,95 (0,7 H, с), 3,13. (0,7H, с), 2,68 (0,3H, с), 2,36 (3H, с), 2,25 (3H, с), 0,95-0,79 (2H, м), 0,72-0,55 (2H, м).

## Пример 115

3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-N-(4-метилфенил)бензамид

Стадия 1. Смесь 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (48 мг, 0,30 ммоль), 3-(дигидроксисборанил)бензойной кислоты (60 мг, 0,36 ммоль),  $K_2CO_3$  (104 мг, 0,75 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (17 мг, 0,015 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при  $90^\circ C$  в течение 15 час. Смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС  $[M+H]^+$  245.

Стадия 2. К смеси 3-(2-амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил)бензойной кислоты (50 мг, 0,47 ммоль) и п-толуидина (150 мг, 1,4 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) добавляют  $NATU$  (266 мг, 0,70 ммоль) и  $NEt_3$  (200 мкл, 1,4 ммоль). Смесь перемешивают при  $rt$  в течение ночи. Сырую реакционную смесь очищают ВЭЖХ. ЖХМС  $[M+H]^+$  334.

## Пример 116

6-(1H-Индол-3-ил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

К раствору 4-N-метил-6-[1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]пиримидин-2,4-диамина (1 экв.; получен в примере 23) в  $MeOH$  (2 мл) добавляют 10% раствор  $NaOH$  (1 мл). Реакционную смесь греют при  $50^\circ C$  в течение ночи, и сырой продукт реакции очищают ВЭЖХ. ЖХМС  $[M+H]^+$  240.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  8,04 (1H, д,  $J=7,7$  Гц), 7,82 (1H, с), 7,46-7,36 (1H, м), 7,21-7,09 (2H, м), 6,29 (1H, с), 2,92 (3H, с).

## Пример 117

6-Фенил-4-N-(2-фенилэтил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из фенилбороновой кислоты и 6-хлор-4-N-(2-фенилэтил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  291.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,83-7,73 (2H, м), 7,47-7,37 (3H, м), 7,31-7,22 (4H, м), 7,21-7,15 (1H, м), 6,17 (1H, с), 3,60 (2H, т,  $J=7,3$  Гц), 2,91 (2H, т,  $J=7,3$  Гц).

## Пример 118

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-(2-фенилэтил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и

6-хлор-4-N-(2-фенилэтил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  319.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,31-7,23 (4H, м), 7,21-7,15 (2H, м), 7,10 (1H, т,  $J=7,0$  Гц), 7,05 (1H, д,  $J=7,0$  Гц), 5,77 (1H, с), 3,64-3,50 (2H, м), 2,90 (2H, т,  $J=7,6$  Гц), 2,31 (3H, с), 2,19 (3H, с).

## Пример 119

6-(3-Хлорфенил)-4-N-(2,2-дифторэтил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (3-хлорфенил)бороновой кислоты и 6-

хлор-4-N-(2,2-дифторэтил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  285.

## Пример 120

6-(3-Хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (3-хлор-2-метоксипиримидин-4-ил)бороновой

кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  266.

## Пример 121

4-(2,3-Диметилфенил)-5H,6H,7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-амин

К раствору 4-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-амина (10 мг, 0,054 ммоль, 1 экв.) в смеси ДМФА/вода (9:1) добавляют 2,3-диметилфенилбороновую кислоту (8,9 мг, 0,060 ммоль, 1,1 экв.),  $Na_2CO_3$  (11,5 мг, 0,11 ммоль, 2 экв.) и  $Pd(PPh_3)_4$  (3,1 мг, 0,002 ммоль, 0,05 экв.). Смесь греют при 120°C в микроволновом реакторе до завершения реакции, как показывает ЖХМС. Затем сырую смесь очищают ВЭЖХ, и получают нужный продукт. ЖХМС  $[M+H]^+$  255.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta_H$  12,05 (1H, ушс), 8,88 (1H, ушс), 7,37 (1H, д,  $J=6,9$  Гц), 7,29 (1H, т,  $J=7,6$  Гц), 7,17 (1H, д,  $J=6,3$  Гц), 3,34-3,32 (2H, м), 2,32 (3H, с), 2,28-2,26 (2H, м), 2,09 (3H, с), 1,76-1,74 (2H, м).

## Пример 122

4-(2,3-Дихлорфенил)-5H,6H,7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-амин

К раствору 4-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-амина (10 мг, 0,054 ммоль, 1 экв.) в смеси ДМФА/вода (9:1) добавляют 2,3-дихлорфенилбороновую кислоту (11,3 мг, 0,060 ммоль, 1,1 экв.),  $Na_2CO_3$  (11,5 мг, 0,11 ммоль, 2 экв.) и  $Pd(PPh_3)_4$  (3,1 мг, 0,002 ммоль, 0,05 экв.). Смесь греют при 120°C в микроволновом реакторе до завершения реакции, как показывает ЖХМС. Затем сырую смесь очищают ВЭЖХ, и получают нужный продукт. ЖХМС  $[M+H]^+$  295.

## Пример 123

4-[1-(Бензосульфонил)-1H-индол-3-ил]-5H,6H,7H,8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-амин

К раствору 4-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-амина (10 мг, 0,054 ммоль, 1 экв.) в смеси ДМФА/вода (9:1) добавляют (1-(фенилсульфонил)-1H-индол-3-ил)бороновую кислоту (18,0 мг, 0,060 ммоль, 1,1 экв.),  $Na_2CO_3$  (11,5 мг, 0,11 ммоль, 2 экв.) и  $Pd(PPh_3)_4$  (3,1 мг, 0,002 ммоль, 0,05 экв.). Смесь греют при 120°C в микроволновом реакторе до завершения реакции, как показывает ЖХМС. Затем сырую смесь очищают ВЭЖХ, и получают нужный продукт. ЖХМС  $[M+H]^+$  406.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta_H$  12,03 (1H, ушс), 8,03 (1H, ушс), 8,36 (1H, с), 8,09 (2H, дд,  $J=8,6$  Гц и 1,2 Гц), 8,04 (1H, д,  $J=8,3$  Гц), 7,78-7,76 (1H, м), 7,68-7,66 (2H, м), 7,61 (1H, д,  $J=7,8$  Гц), 7,48 (1H, ддд,  $J=8,4$  Гц, 7,3 Гц и 1,1 Гц), 7,38 (1H, ддд,  $J=8,0$  Гц, 7,2 Гц и 1,0 Гц), 3,38-3,36 (2H, м), 2,48-2,46 (2H, м), 1,76-1,74 (2H, м).

## Пример 124

6-(3,5-Дифторфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  237.

## Пример 125

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(4-метоксифенил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 7 из 2-(4-метоксифенил)этан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС  $[M+H]^+$  349.

## Пример 126

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(2-метоксифенил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 7 из 2-(2-метоксифенил)этан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС  $[M+H]^+$  349.

## Пример 127

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(4-метилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 7 из 2-(2-метилфенил)этан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС  $[M+H]^+$  333.

## Пример 128

4-N-[2-(4-[хлорфенил]этил)]-6-(2,3-Диметилфенил)-пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 7 из 2-(4-хлорфенил)этан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС  $[M+H]^+$  353.

## Пример 129

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(4-пиридин-2-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 7 из 2-(пиридин-2-ил)этан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС  $[M+H]^+$  320.

## Пример 130

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-(2-фенилпропил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 7 из 2-фенилпропан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС  $[M+H]^+$  333.

## Пример 131

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-(3-фенилпропил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 7 из 3-фенилпропан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС  $[M+H]^+$  333.

## Пример 132

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-(2-феноксипропил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 7 из (2-аминоэтокси)бензола и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС  $[M+H]^+$  335.

## Пример 133

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(фениламино)этил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 7 из N-(2-аминоэтил)анилина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС  $[M+H]^+$  334.

## Пример 134

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 7 из 2-(1H-индол-3-ил)этан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС  $[M+H]^+$  358.

## Пример 135

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-пентилпиримидин-2,4-диамин  
Получают согласно общей процедуре 7 из пентан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 285.

Пример 136

5 1-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)имидазолидин-2-он

Получают согласно общей процедуре 7 из 1-(2-аминоэтил)имидазолидин-2-она и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 327.

Пример 137

10 1-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)пирролидин-2-он

Получают согласно общей процедуре 7 из 1-(3-аминопропил)пирролидин-2-она и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 340.

Пример 138

4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-2,6-диметилфенол

Получают согласно общей процедуре 6 из (4-гидрокси-3,5-диметилфенил)бороновой кислоты. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 245. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,44 (2H, c), 6,12 (1H, c), 2,91 (3H, c), 2,27 (6H, c).

Пример 139

4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-2-метоксифенол

Получают согласно общей процедуре 6 из (4-гидрокси-3-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 247. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,46 (1H, c), 7,33 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,86 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,17 (1H, c), 3,34 (3H, c), 2,92 (3H, c).

Пример 140

4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-2-фторфенол

Получают согласно общей процедуре 6 из (3-фтор-4-гидроксифенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 235.

Пример 141

5-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]пиридин-2-ол

Получают согласно общей процедуре 6 из (6-гидроксипиридин-3-ил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 218. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,99 (1H, c), 7,86 (1H, д, J=9,6 Гц), 6,68 (1H, дд, J=9,6 и 0,4 Гц), 6,21 (1H, c), 3,04 (3H, c).

Пример 142

{4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}метанол

Получают согласно общей процедуре 6 из [4-(гидроксиметил)фенил] бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 231. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,79 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,43 (2H, д, J=8,4 Гц), 6,21 (1H, c), 4,65 (2H, c), 2,91 (3H, c).

Пример 143

4-N-Метил-6-(2-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2-метилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 215. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)



$\delta_{\text{H}}$  7,29-7,23 (4H, м), 5,83 (1H, с), 2,90 (3H, с), 2,33 (3H, с).

Пример 144

6-[1-(4-Хлорбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(4-хлорбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}]^+$  414.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{H}}$  8,15 (1H, с), 8,08 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 8,04 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 8,00-7,98 (2H, м), 7,57-7,55 (2H, м), 7,41 (1H, тд,  $J=8,4$  и  $1,2$  Гц), 7,35 (1H, тд,  $J=8,0$  и  $0,8$  Гц), 6,28 (1H, с), 2,29 (3H, с).

Пример 145

4-N-Метил-6-(4-метил-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (4-метил-1H-индазол-5-ил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}]^+$  255.

Пример 146

4-N-Метил-6-(6-метил-1H-индазол-5-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (6-метил-1H-индазол-5-ил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}]^+$  255.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{H}}$  8,12 (1H, д,  $J=0,8$  Гц), 7,88 (1H, с), 7,56 (1H, д,  $J=0,8$  Гц), 6,09 (1H, с), 3,07 (3H, с), 2,50 (3H, д,  $J=0,8$  Гц).

Пример 147

4-N-Метил-6-(3-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (3-метилфенил)бороновой кислоты. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}]^+$  215.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{H}}$  7,56 (1H, с), 7,51-7,47 (3H, м), 6,32 (1H, с), 3,06 (3H, с), 2,47 (3H, с).

Пример 148

6-(1H-Индол-5-ил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (1H-индол-5-ил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}]^+$  240.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{H}}$  8,00 (1H, дд,  $J=1,6$  и  $0,4$  Гц), 7,59 (1H, тд,  $J=8,4$  и  $0,8$  Гц), 7,47 (1H, дд,  $J=8,4$  и  $1,6$  Гц), 7,42 (1H, д,  $J=3,2$  Гц), 6,63 (1H, дд,  $J=3,2$  и  $1,2$  Гц), 6,35 (1H, с), 3,06 (3H, с).

Пример 149

6-(3-Хлорпиридин-4-ил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (3-хлорпиридин-4-ил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}]^+$  236.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta_{\text{H}}$  8,83 (1H, с), 8,71 (1H, д,  $J=5,2$  Гц), 7,62 (1H, д,  $J=4,8$  Гц), 6,24 (1H, с), 3,07 (3H, с).

Пример 150

{5-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]пиридин-2-ил}метанол

Получают согласно общей процедуре 6 из [6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}]^+$  232.

Пример 151

4-N-Циклобутил-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклобутилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[\text{M}+\text{H}]^+$  269.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,

CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,20 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,13 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,08 (1H, д, J=7,2 Гц), 5,77 (1H, с), 4,44 (1H, ушс), 2,44-2,36 (2H, м), 2,34 (3H, с), 2,21 (3H, с), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,82-1,73 (м, 2H).

Пример 152

5 4-N-Циклобутил-6-[1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклобутилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 434. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,39 (1H, с), 8,09 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,96-7,94 (2H, м), 7,84 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,50 (1H, тд, J=7,2 и 0,8 Гц), 7,35 (1H, тд, J=7,2 и 0,8 Гц), 7,41-7,39 (2H, м), 6,44 (1H, с), 4,66 (1H, квинтет, J=8,4 Гц), 2,47-2,41 (2H, м), 2,39 (3H, с), 2,14-2,04 (2H, м), 1,89-1,82 (2H, м).

Пример 153

15 4-N-Циклопентил-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопентилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 283. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,19 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,13 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,08 (1H, дд, J=7,6 и 1,6 Гц), 5,81 (1H, с), 4,25 (1H, ушс), 2,33 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,06-2,00 (2H, м), 1,81-1,74 (2H, м), 1,71-1,63 (2H, м), 1,58-1,51 (2H, м).

Пример 154

4-N-Циклопентил-6-[1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]пиримидин-2,4-диамин

25 Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопентилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 448. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,38 (1H, с), 8,10 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,96-7,94 (2H, м), 7,84 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,50 (1H, тд, J=7,2 и 1,2 Гц), 7,42 (1H, тд, J=7,2 и 0,8 Гц), 7,41-7,39 (2H, м), 6,48 (1H, с), 4,51 (1H, квинтет, J=6,8 Гц), 2,39 (3H, с), 2,14-2,05 (2H, м), 1,84-1,78 (2H, м), 1,75-1,66 (2H, м), 1,63-1,57 (2H, м).

Пример 155

4-N-Метил-6-{1-[4-(трифторметил)бензолсульфонил]-1H-индол-3-ил}пиримидин-2,4-диамин

35 Получают согласно общей процедуре 8 из {1-[4-(трифторметил)бензолсульфонил]-1H-индол-3-ил}бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 448. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,19 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,16 (1H, с), 8,08-8,04 (2H, м), 7,84 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,41 (1H, тд, J=7,6 и 0,8 Гц), 7,34 (1H, тд, J=8,0 и 0,8 Гц), 6,26 (1H, с), 2,92 (с, 3H).

Пример 156

40 4-N-Циклогексил-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклогексилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 297. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,19 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,12 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,08 (1H, дд, J=7,6 и 1,6 Гц), 5,78 (1H, с), 3,82 (1H, ушс), 2,33 (3H, с), 2,21 (3H, с), 2,03-1,99 (2H, м), 1,83-1,78 (2H, м), 1,71-1,66 (1H, м), 1,48-1,37 (2H, м), 1,31-1,21 (3H, м).

Пример 157

4-N-Циклогексил-6-[1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]пиримидин-2,4-

диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклогексилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 462. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,36 (1H, с), 8,08 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,95-7,93 (2H, м), 7,83 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,48 (1H, тд, J=7,2 и 0,8 Гц), 7,41 (1H, тд, J=8,0 и 1,2 Гц), 7,40-7,38 (2H, м), 6,46 (1H, с), 4,11-4,05 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,04-2,00 (2H, м), 1,86-1,82 (2H, м), 1,72-1,68 (1H, м), 1,48-1,26 (5H, м).

Пример 158

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-этилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-этилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 243. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,19 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,13 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,08 (1H, дд, J=7,6 и 1,2 Гц), 5,80 (1H, с), 3,41-3,36 (2H, м), 2,33 (3H, с), 2,21 (3H, с), 1,23 (3H, т, J=7,2 Гц).

Пример 159

4-N-Этил-6-[1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-этилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 408. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,12 (1H, с), 8,05-8,01 (2H, м), 7,87-7,85 (2H, м), 7,37 (1H, тд, J=7,2 и 1,2 Гц), 7,34-7,32 (2H, м), 7,30 (1H, тд, J=8,0 и 1,2 Гц), 6,26 (1H, с), 3,39 (2H, к, J=7,2 Гц), 2,34 (3H, с), 1,24 (3H, т, J=7,2 Гц).

Пример 160

4-N-трет-Бутил-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и 4-N-трет-бутил-6-хлорпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 271. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,18 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,12 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,07 (1H, дд, J=7,6 и 1,6 Гц), 5,81 (1H, с), 2,33 (3H, с), 2,21 (3H, с), 1,49 (9H, с).

Пример 161

4-N-трет-Бутил-6-[1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 4-N-трет-бутил-6-хлорпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 436. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,36 (1H, с), 8,08 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,95-7,93 (2H, м), 7,84 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,48 (1H, тд, J=7,2 и 1,2 Гц), 7,40 (1H, тд, J=8,4 и 1,2 Гц), 7,40-7,38 (2H, м), 6,52 (1H, с), 2,38 (3H, с), 1,54 (9H, с).

Пример 162

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-(пропан-2-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-(пропан-2-ил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 257. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,36 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,25 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,19 (1H, д, J=7,2 Гц), 5,96 (1H, с), 4,39 (1H, септет, J=6,4 Гц), 2,37 (3H, с), 2,26 (3H, с), 1,29 (3H, с), 1,27 (3H, с).

Пример 163

6-[1-(4-Метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]-4-N-(пропан-2-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-(пропан-2-ил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС

[M+H]<sup>+</sup> 422. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,12 (1H, с), 8,05-8,02 (2H, м), 7,89-7,86 (2H, м), 7,40-7,30 (4H, м), 6,25 (1H, с), 4,19 (1H, ушс), 2,36 (3H, с), 1,26 (3H, с), 1,24 (3H, с).

Пример 164

4-N-(Циклопропилметил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-(циклопропилметил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 269.

Пример 165

4-N-(Циклопропилметил)-6-[1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-(циклопропилметил)пиримидин-2,4-диамина.

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 434. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,14 (1H, с), 8,06-8,02 (2H, м), 7,88-7,86 (2H, м), 7,40-7,30 (5H, м), 6,31 (1H, с), 3,25 (2H, д, J=6,8 Гц), 1,14-1,11 (1H, м), 0,57-0,55 (2H, м), 0,30-0,28 (2H, м).

Пример 166

4-N-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-[(1R)-1-циклопропилэтил]пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 283. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,19 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,13 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,09 (1H, дд, J=7,6 и 1,2 Гц), 5,80 (1H, с), 3,58 (1H, ушс), 2,34 (3H, с), 2,22 (3H, с), 1,28 (3H, д, J=6,4 Гц), 0,99-0,92 (1H, м), 0,57-0,45 (2H, м), 0,44-0,38 (1H, м), 0,29-0,23 (1H, м).

Пример 167

4-N-[(1R)-1-Циклопропилэтил]-6-[1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-[(1R)-1-циклопропилэтил]пиримидин-2,4-диамина.

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 448. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,37 (1H, с), 8,08 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,95-7,93 (2H, м), 7,84 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,49 (1H, дт, J=7,6 и 1,2 Гц), 7,42 (1H, дт, J=8,0 и 0,8 Гц), 7,40-7,38 (2H, м), 6,47 (1H, с), 3,78-3,71 (1H, м), 2,38 (3H, с), 1,33 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,04-0,99 (1H, м), 0,64-0,57 (1H, м), 0,56-0,49 (1H, м), 0,47-0,41 (1H, м), 0,33-0,27 (1H, м).

Пример 168

4-N-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 283. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,18 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,11 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,07 (1H, дд, J=7,6 и 1,6 Гц), 5,78 (1H, с), 3,56 (1H, ушс), 2,32 (3H, с), 2,20 (3H, с), 1,27 (3H, д, J=6,4 Гц), 0,98-0,91 (1H, м), 0,56-0,43 (2H, м), 0,42-0,36 (1H, м), 0,27-0,21 (1H, м).

Пример 169

4-N-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-[1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]пиримидин-2,4-диамина.

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 448. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,37 (1H, с), 8,09 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,96-7,94 (2H, м), 7,85 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,49 (1H, дт, J=7,6 и 1,2 Гц), 7,42 (1H, дт, J=8,0 и 1,2 Гц), 7,41-7,39 (2H, м), 6,47 (1H, с), 3,78-3,71 (1H, м), 2,39 (3H, с), 1,33 (3H, д, J=6,8 Гц),

1,05-0,98 (1H, м), 0,63-0,58 (1H, м), 0,57-0,50 (1H, м), 0,48-0,42 (1H, м), 0,33-0,27 (1H, м).

Пример 170

6-(1-Бензофуран-3-ил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (1-бензофуран-3-ил)бороновой кислоты

5 и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 241. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,27 (1H, с), 8,07 (1H, дд, J=8,0 и 1,2 Гц), 7,58-7,56 (1H, м), 7,35 (2H, дт, J=7,6 и 1,2 Гц), 6,32 (1H, с), 2,95 (3H, с).

Пример 171

6-(2-Хлор-5-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

10 Получают согласно общей процедуре 2 из (2-хлор-5-метилфенил)бороновой кислоты

и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 249. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,35 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,28 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,23-7,20 (1H, м), 5,97 (1H, с), 2,92 (3H, с), 2,38 (3H, с).

15 Пример 172

6-(1-Бензотиофен-3-ил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (1-бензотиофен-3-ил)бороновой кислоты

и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 257. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,27 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,97-7,94 (1H, м), 7,92 (1H, с), 7,45 (1H, дт, J=7,2 и 1,6 Гц), 7,41 (1H, дт, J=7,2 и 1,6 Гц), 6,20 (1H, с), 2,95 (3H, с).

Пример 173

2-{4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}пропан-2-ол

Получают согласно общей процедуре 2 из [4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]

25 бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 259. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,82-7,80 (2H, м), 7,60-7,57 (2H, м), 6,23 (1H, с), 2,94 (3H, с), 1,58 (6H, с).

Пример 174

30 6-(1H-Индол-4-ил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (1H-индол-4-ил)бороновой кислоты и 6-

хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 240. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,50-7,48 (1H, м), 7,38 (1H, дд, J=7,6 и 0,8 Гц), 7,34 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,21 (1H, т, J=7,6 Гц), 6,80 (1H, дд, J=3,2 и 0,8 Гц), 6,31 (1H, с), 2,96 (3H, с).

35 Пример 175

4-N-Циклогексил-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из циклогексанамина и 4-хлор-6-(2,3-

40 дихлорфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 337. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,63-7,61 (1H, м), 7,40 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,39 (1H, с), 5,93 (1H, с), 3,88 (1H, ушс), 2,06-2,02 (2H, м), 1,86-1,81 (2H, м), 1,73-1,69 (1H, м), 1,50-1,40 (2H, м), 1,34-1,25 (3H, м).

Пример 176

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-(пропан-2-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из пропан-2-амина и 4-хлор-6-(2,3-

45 дихлорфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 297. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,61-7,59 (1H, м), 7,38 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,37 (1H, с), 5,92 (1H, с), 4,17 (1H, ушс), 1,25 (3H, с), 1,24 (3H, с).

Пример 177

4-N-(Циклопропизшетил)-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин  
Получают согласно общей процедуре 3 из циклопропилметанамина и 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 309.

Пример 178

4-N-[(1S)-Циклопропилэтил]-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из (1S)-циклопропилэтан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 323. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,61-7,59 (1H, м), 7,38 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,37 (1H, с), 5,92 (1H, с), 3,59 (1H, ушс), 1,28 (3H, д, J=6,8 Гц), 0,99-0,92 (2H, м), 0,53-0,48 (2H, м), 0,46-0,38 (1H, м), 0,29-0,23 (1H, м).

Пример 179

4-N-[(1R)-Циклопропилэтил]-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из (1R)-циклопропилэтан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 323. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,61-7,59 (1H, м), 7,38 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,37 (1H, с), 5,92 (1H, с), 3,59 (1H, ушс), 1,28 (3H, д, J=6,8 Гц), 0,99-0,92 (2H, м), 0,58-0,47 (2H, м), 0,46-0,38 (1H, м), 0,29-0,23 (1H, м).

Пример 180

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-(2,2-диметилпропил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из 2,2-диметилпропан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 395. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,61-7,58 (1H, м), 7,38 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,36 (1H, с), 6,01 (1H, с), 3,27 (2H, ушс), 0,98 (9H, с).

Пример 181

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-(2,2-диметилпропил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 5 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-(2,2-диметилпропил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 285. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,20 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,14 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,10 (1H, дд, J=7,6 и 1,6 Гц), 5,90 (1H, с), 2,34 (3H, с), 2,22 (3H, с), 1,00 (9H, с).

Пример 182

4-N-(2,2-Диметилпропил)-6-[1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 8 из [1-(4-метилбензолсульфонил)-1H-индол-3-ил]бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-(2,2-диметилпропил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 450. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,14 (1H, с), 8,08 (1H, д, J=7,6), 8,04 (1H, дт, J=8,0 и 1,2 Гц), 7,90-7,88 (2H, м), 7,39 (1H, тд, J=7,2 и 1,2 Гц), 7,37-7,34 (2H, м), 7,33 (1H, тд, J=7,2 и 1,2 Гц), 6,38 (1H, с), 3,27 (2H, с), 2,37 (3H, с), 1,02 (9H, с).

Пример 183

6-(5-Бром-2-метоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (5-бром-2-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 310. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,72 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,52 (1H, дд, J=8,8 и 2,8 Гц), 7,04 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,25 (1H, с), 3,87 (3H, с), 2,91 (с, 3H).

Пример 184

6-(2,5-Диметилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2,5-диметилфенил)бороновой кислоты и

6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  229.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,72 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,52 (1H, дд, J=8,8 и 2,8 Гц), 7,04 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,25 (1H, с), 3,87 (3H, с), 2,91 (с, 3H).

Пример 185

4-N-Метил-6-[2-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [2-(трифторметил)пиридин-3-ил]бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  270.

Пример 186

4-N-Метил-6-(пиримидин-5-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (пиримидин-5-ил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  203.

Пример 187

6-[4-(Бензилокси)-2-метилфенил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [4-(бензилокси)-2-метилфенил]бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  321.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,47-7,46 (2H, м), 7,41-7,38 (2H, м), 7,35-7,32 (1H, м), 7,24 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,92-6,87 (2H, м), 5,84 (1H, с), 5,14 (2H, с), 2,91 (3H, с), 2,34 (3H, с).

Пример 188

6-(4-Метокси-2,5-диметилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (4-метокси-2,5-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  259.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,08 (1H, с), 6,79 (1H, с), 5,83 (1H, с), 3,86 (3H, с), 2,91 (3H, с), 2,34 (3H, с), 2,19 (3H, с).

Пример 189

4-N-Метил-6-(2,4,5-триметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2,4,5-триметилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  243.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,08 (1H, с), 6,79 (1H, с), 5,83 (1H, с), 3,86 (3H, с), 2,91 (3H, с), 2,34 (23H, с), 2,19 (3H, с).

Пример 190

2-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-4-хлорбензонитрил

Получают согласно общей процедуре 6 из (5-хлор-2-цианофенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  260.

Пример 191

6-(4,5-Дихлор-2-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (4,5-дихлор-2-метилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  283.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,62 (1H, с), 7,61 (1H, с), 6,06 (1H, с), 3,04 (3H, с), 2,36 (3H, с).

Пример 192

6-(2,5-Дихлор-4-метоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2,5-дихлор-4-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  299.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,52 (1H, с), 7,22 (1H, с), 6,03 (1H, с), 3,96 (3H, с), 2,92 (3H, с).

Пример 193

## 6-(4-Фтор-2,5-диметилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (4-фтор-2,5-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  247.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,16 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 6,95 (1H, д,  $J=10,8$  Гц), 5,83 (1H, с), 2,91 (3H, с), 2,30 (3H, с), 2,27 (3H, с).

## Пример 194

## 4-N-Метил-6-[2-метил-5-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [2-метил-5-(трифторметил)фенил]

бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  283.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,78-7,73 (2H, м), 7,61 (1H, д,  $J=8,0$  Гц), 6,08 (1H, с), 3,05 (3H, с), 2,46 (3H, с).

## Пример 195

## 6-[5-Хлор-2-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [5-хлор-2-метил-4-(трифторметил)фенил] бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  317.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,69 (1H, с), 7,53 (1H, с), 5,89 (1H, с), 2,93 (3H, с), 2,40 (3H, с).

## Пример 196

## 6-[2,5-Бис(трифторметил)фенил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [2,5-бис(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  337.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  8,20-8,15 (2H, м), 8,10 (1H, с), 6,15 (1H, с), 3,08 (3H, с).

## Пример 197

## 6-(5-трет-Бутил-2-метоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (5-трет-бутил-2-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  287.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,64 (1H, дд,  $J=8,8$  и  $2,4$  Гц), 7,51 (1H, с), 7,17 (1H, д,  $J=8,8$  Гц), 6,25 (1H, с), 3,94 (3H, с), 3,05 (3H, с), 1,37 (9H, с).

## Пример 198

## 6-[2-Метокси-5-(пропан-2-ил)фенил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [2-метокси-5-(пропан-2-ил)фенил]

бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  273.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,49 (1H, дд,  $J=8,4$  и  $2,0$  Гц), 7,39 (1H, с), 7,17 (1H, д,  $J=8,8$  Гц), 6,28 (1H, с), 3,95 (3H, с), 3,06 (3H, с), 2,98 (1H, септ,  $J=6,8$  Гц), 1,31 (3H, с), 1,30 (3H, с).

## Пример 199

## 6-[2-Хлор-5-(трифторметил)фенил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [2-хлор-5-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  303.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,87 (1H, ушс), 7,82 (1H, д,  $J=2,0$  Гц), 7,81 (1H, с), 6,14 (1H, с), 3,03 (3H, с).

## Пример 200

## 6-(2-Фтор-5-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2-фтор-5-метилфенил)бороновой кислоты



и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  233.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,58 (1H, дд,  $J=7,2$  и  $2,0$  Гц), 7,28-7,25 (1H, м), 7,10-7,06 (1H, м), 6,02 (1H, д,  $J=1,6$  Гц), 2,94 (3H, с), 2,40 (3H, с).

Пример 201

6-(5-Хлор-2-метоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (5-хлор-2-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  265.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,58-7,57 (1H, м), 7,56 (1H, д,  $J=2,8$  Гц), 7,23 (1H, д,  $J=9,6$  Гц), 6,27 (1H, с), 3,96 (3H, с), 3,05 (3H, с).

Пример 202

6-(5-Фтор-2-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (5-фтор-2-метилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  233.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,31-7,27 (1H, м), 7,08-7,04 (2H, м), 5,87 (1H, с), 2,94 (3H, с), 2,33 (3H, с).

Пример 203

6-(2,5-Диметоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2,5-диметоксифенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  261.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,18 (1H, д,  $J=3,2$  Гц), 7,04 (1H, д,  $J=9,2$  Гц), 6,98 (1H, дд,  $J=8,8$  и  $3,2$  Гц), 6,27 (1H, с), 3,83 (6H, с), 2,93 (3H, с).

Пример 204

6-(2-Метокси-5-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2-метокси-5-метилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  245.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,36 (1H, с), 7,20 (1H, д,  $J=8,8$  Гц), 6,98 (1H, д,  $J=8,8$  Гц), 6,20 (1H, с), 3,83 (3H, с), 2,91 (3H, с), 2,33 (3H, с).

Пример 205

6-(2-Хлор-5-фторфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2-хлор-5-фторфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  253.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,54-7,50 (1H, м), 7,25 (1H, дд,  $J=9,2$  и  $3,2$  Гц), 7,19 (1H, тд,  $J=8,8$  и  $3,2$  Гц), 6,01 (1H, с), 2,93 (3H, с).

Пример 206

3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-4-фторбензонитрил

Получают согласно общей процедуре 6 из (5-циано-2-фторфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  244.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  8,26 (1H, дд,  $J=6,8$  и  $2,0$  Гц), 7,87-7,84 (1H, м), 7,45-7,40 (1H, м), 6,27 (1H, д,  $J=2,0$  Гц), 2,93 (3H, с).

Пример 207

6-(2-Хлор-5-метоксифенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2-хлор-5-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  265.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,39 (1H, д,  $J=8,8$  Гц), 7,02 (1H, д,  $J=3,2$  Гц), 6,98 (1H, дд,  $J=8,8$  и  $3,2$  Гц), 5,99 (1H, с), 3,84 (3H, с), 2,92 (3H, с).

## Пример 208

6-[5-Фтор-2-(трифторметил)фенил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из [5-фтор-2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  287.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,87-7,83 (1H, м), 7,39-7,34 (1H, м), 7,25 (1H, дд,  $J=9,2$  и  $2,8$  Гц), 5,89 (1H, с), 2,92 (3H, с).

## Пример 209

6-(2,5-Дихлорфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2,5-дихлорфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  269.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,51-7,49 (2H, м), 7,42 (1H, дд,  $J=8,4$  и  $2,4$  Гц), 6,01 (1H, с), 2,92 (3H, с).

## Пример 210

6-(5-Хлор-2-фторфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (5-хлор-2-фторфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  253.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,75-7,23 (1H, м), 7,69-7,65 (1H, м), 7,40 (1H, м), 6,31 (1H, с), 3,07 (3H, с).

## Пример 211

3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-4-метилбензонитрил

Получают согласно общей процедуре 6 из (5-циано-2-метилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  240.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,68-7,66 (2H, м), 7,48 (1H, д,  $J=7,6$  Гц), 5,88 (1H, с), 2,93 (3H, с), 2,44 (3H, с).

## Пример 212

3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-4-метоксибензонитрил

Получают согласно общей процедуре 6 из (5-циано-2-метоксифенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  256.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,95 (1H, д,  $J=2,4$  Гц), 7,98 (1H, дд,  $J=8,8$  и  $2,0$  Гц), 7,27 (1H, д,  $J=8,8$  Гц), 6,26 (1H, с), 3,97 (3H, с), 2,92 (3H, с).

## Пример 213

6-(2-Хлор-5-фтор-4-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2-хлор-5-фтор-4-метилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  267.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,39 (1H, д,  $J=6,8$  Гц), 7,19 (1H, д,  $J=9,6$  Гц), 6,02 (1H, с), 2,92 (3H, с), 2,32 (3H, д,  $J=1,6$  Гц).

## Пример 214

6-(5-Хлор-2-фтор-4-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (5-хлор-2-фтор-4-метилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  267.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,72 (1H, д,  $J=6,8$  Гц), 7,19 (1H, д,  $J=11,2$  Гц), 6,31 (1H, с), 3,05 (3H, с), 2,48 (3H, с).

## Пример 215

6-(2-Хлор-4-фтор-5-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (2-хлор-4-фтор-5-метилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  267.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,36 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 7,23 (1H, д,  $J=9,6$  Гц), 5,96 (1H, с), 2,91 (3H, с),

2,29 (3H, д, J=1,6 Гц).

Пример 216

4-N-Циклопропил-6-(4-фтор-2,5-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-фтор-2,5-диметилфенил)бороновой

5 кислоты и 6-хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 273. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,19 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,97 (1H, д, J=10,4 Гц), 6,03 (1H, с), 2,63 (1H, ушс), 2,33 (3H, с), 2,28 (3H, с), 0,84-0,79 (2H, м), 0,60-0,56 (2H, м).

Пример 217

4-N-Циклопропил-6-(4-метокси-2,5-диметилфенил)пиримидин-2,4- диамин

10 Получают согласно общей процедуре 2 из (4-метокси-2,5-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 285.

Пример 218

4-N-Циклопропил-6-(2,5-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

15 Получают согласно общей процедуре 2 из (2,5-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 255. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,30-7,28 (2H, м), 7,23 (1H, с), 6,00 (1H, с), 3,06 (1H, ушс), 2,40 (3H, с), 2,36 (3H, с), 0,93-0,88 (2H, м), 0,69-0,66 (2H, м).

Пример 219

20 6-(5-Хлор-2-метилфенил)-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (5-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 275. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,33-7,27 (3H, м), 6,05 (1H, с), 2,65 (1H, ушс), 0,84-0,79 (2H, м), 0,60-0,56

25 (2H, м).

Пример 220

6-(5-Хлор-2-метилфенил)-4-N-циклобутилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (5-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклобутилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 289. <sup>1</sup>H ЯМР (400

30 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,33-7,26 (3H, м), 5,81 (1H, с), 4,45 (1H, ушс), 2,44-2,37 (2H, м), 2,32 (3H, с), 2,05-1,95 (2H, м), 1,83-1,74 (2H, м).

Пример 221

6-(5-Хлор-2-метилфенил)-4-N-этилпиримидин-2,4-диамин

35 Получают согласно общей процедуре 2 из (5-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-этилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 263. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,51-7,46 (2H, м), 7,41 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,05 (1H, с), 3,57 (2H, к, J=6,8 Гц), 2,37 (3H, с), 1,28 (3H, т, J=7,2 Гц).

Пример 222

40 6-(5-Хлор-2-метилфенил)-4-N-[2-(4-хлорфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (5-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-[2-(4-хлорфенил)этил]пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 374. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,32-7,26 (7H, м), 5,81 (1H, с), 3,64-3,60 (2H, м), 2,92 (2H, т, J=7,6 Гц), 2,31 (3H, с).

45

Пример 223

4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-(4-фтор-2,5-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (4-фтор-2,5-диметилфенил)бороновой

кислоты и 6-хлор-4-N-[2-(4-хлорфенил)этил]пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 371. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,32-7,26 (4H, м), 7,14 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,94 (1H, д, J=10,8 Гц), 5,79 (1H, с), 3,63-3,59 (2H, м), 2,92 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,30 (3H, с), 2,27 (3H, с).

5 Пример 224

4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-(2,5-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,5-диметилфенил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-[2-(4-хлорфенил)этил]пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 353. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,32-7,26 (4H, м), 7,16-7,09 (3H, м), 5,80 (1H, с), 3,61 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,92 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,35 (3H, с), 2,28 (3H, с).

10 Пример 225

1-(3-{[2-Амино-6-(хинолин-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)пирролидин-2-он

Получают согласно общей процедуре 2 из (хинолин-5-ил)бороновой кислоты и 1-{3-

15 [(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]пропил}пирролидин-2-она. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 363. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 8,90 (1H, дд, J=4,0 и 1,6 Гц), 8,64 (1H, д, J=8,8 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,88-7,84 (1H, м), 7,71 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,59-7,56 (1H, м), 6,07 (1H, с), 3,53 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,42 (4H, т, J=6,8 Гц), 2,42 (2H, т, J=8,0 Гц), 2,12-2,05 (2H, м), 1,93-1,86 (2H, м).

20 Пример 226

6-(2-Хлор-3-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из метанамина и 4-хлор-6-(2-хлор-3-метилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 249. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,56-7,54 (1H, м), 7,42-7,37 (2H, м), 6,11 (1H, с), 3,05 (3H, с), 2,49 (3H, с).

25 Пример 227

6-(2-Хлор-3-метилфенил)-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из циклопропанамина и 4-хлор-6-(2-хлор-3-метилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 275. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,56 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,42-7,39 (2H, м), 6,07 (1H, с), 3,09 (1H, ушс), 2,50 (3H, с), 0,92-0,90 (2H, м), 0,68 (2H, ушс).

30 Пример 228

6-(2-Хлор-3-метилфенил)-4-N-[2-(4-хлорфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из 2-(4-хлорфенил)этан-1-амина и 4-хлор-6-(2-хлор-3-метилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 373. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,57-7,55 (1H, м), 7,41 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,37 (1H, дд, J=8,0 и 2,0 Гц), 7,34-7,28 (4H, м), 6,08 (1H, с), 3,79 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,97 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,49 (3H, с).

35 Пример 229

40 1-(3-{[2-Амино-6-(2-хлор-3-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)пирролидин-2-он

Получают согласно общей процедуре 3 из 1-(3-аминопропил)пирролидин-2-она и 4-хлор-6-(2-хлор-3-метилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 360. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,57-7,55 (1H, м), 7,44-7,38 (2H, м), 6,13 (1H, с), 3,55 (2H, т, J=5,6 Гц), 3,52 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,41 (2H, т, J=6,8 Гц), 2,49 (3H, с), 2,42 (2H, т, J=8,0 Гц), 2,09 (2H, квинтет, J=7,6 Гц), 1,92 (2H, квинтет, J=7,2 Гц).

45 Пример 230

4-N-Циклопропил-6-(1H-индол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из циклопропанамина и 4-хлор-6-(1H-индол-4-ил)пиримидин-2-амин. ЖХМС  $[M+H]^+$  266.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,67 (1H, д,  $J=7,6$  Гц), 7,50 (1H, с), 7,33 (2H, д,  $J=7,2$  Гц), 6,71 (1H, с), 6,43 (1H, с), 3,10 (1H, ушс), 0,92 (2H, ушс), 0,69 (2H, ушс).

Пример 231

4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-(1H-индол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из 2-(4-хлорфенил)этан-1-амин и 4-хлор-6-(1H-индол-4-ил)пиримидин-2-амин. ЖХМС  $[M+H]^+$  364.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,67-7,66 (1H, м), 7,52-7,46 (1H, м), 7,35-7,29 (6H, м), 6,86 (1H, с), 6,44 (1H, с), 3,80 (2H, т,  $J=7,2$  Гц), 2,95 (2H, т,  $J=6,8$  Гц).

Пример 232

4-N-Циклопропил-6-(хинолин-5-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 3 из циклопропанамина и 4-хлор-6-(хинолин-5-ил)пиримидин-2-амин. ЖХМС  $[M+H]^+$  278.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  8,91 (1H, дд,  $J=4$  и  $1,6$  Гц), 8,66 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 8,14 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 7,89-7,85 (1H, м), 7,74 (1H, д,  $J=6,8$  Гц), 7,59-7,56 (1H, м), 6,26 (1H, с), 2,69 (1H, ушс), 0,85-0,80 (2H, м), 0,62-0,59 (2H, м).

Пример 233

(2E)-3-{4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}проп-2-еновая кислота

Получают согласно общей процедуре 6 из (2E)-3-[4-(дигидроксифенил)проп-2-еновой кислоты] и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  271.

Пример 234

трет-Бутил-3-({[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}метил)азетидин-1-карбоксилат

Получают согласно общей процедуре 3 из трет-бутил-3-(аминометил)азетидин-1-карбоксилата и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин. ЖХМС  $[M+H]^+$  384.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  7,19 (1H, д,  $J=7,6$  Гц), 7,12 (1H, т,  $J=7,6$  Гц), 7,07 (1H, д,  $J=7,6$  Гц), 5,82 (с, 1H), 4,05-4,00 (2H, м), 3,73-3,69 (2H, м), 3,60-3,59 (2H, м), 2,92-2,82 (1H, м), 2,33 (3H, с), 2,21 (3H, с), 1,45 (9H, с).

Пример 235

4-N-Циклопропил-6-(1H-индол-5-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из (1H-индол-5-ил)бороновой кислоты и 6-хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС  $[M+H]^+$  266.

Пример 236

1-(3-{[2-Амино-6-(1H-индол-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)пирролидин-2-он

Получают согласно общей процедуре 2 из (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты и 1-{3-[2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил]амино}пропил}пирролидин-2-он. ЖХМС  $[M+H]^+$  351.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta_H$  8,02 (1H, д,  $J=1,6$  Гц), 7,59 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 7,48 (1H, дд,  $J=8,4$  и  $2,0$  Гц), 7,42 (1H, д,  $J=3,2$  Гц), 6,64 (1H, д,  $J=3,2$  Гц), 6,37 (1H, с), 3,57-3,51 (4H, м), 3,42 (2H, т,  $J=7,2$  Гц), 2,43 (2H, т,  $J=8,0$  Гц), 2,10 (2H, квинтет,  $J=8,4$  Гц), 1,93 (2H, квинтет,  $J=7,2$  Гц).

Пример 237

трет-Бутил-4-((2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

Получают согласно общей процедуре 3 из 4-хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амина и трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 398. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,19 (1H, д, J=6,8 Гц), 7,13 (1H, т, J=7,6 Гц), 7,08 (1H, дд, J=7,2 и 0,8 Гц), 5,82 (1H, с), 4,07-4,05 (2H, м), 2,99 (2H, м), 2,33 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,03-1,99 (2H, с), 1,49 (9H, с), 1,42-1,39 (2H, м).

Пример 238

Этил-4-((2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

Получают согласно общей процедуре 3 из 4-хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амина и этил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 370. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> 7,19 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,11 (1H, т, J=7,2 Гц), 7,08 (1H, д, J=7,6 Гц), 5,82 (1H, с), 4,15 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,15-4,09 (3H, м), 3,07-2,98 (2H, м), 2,33 (3H, с), 2,21 (3H, с), 2,04-2,01 (2H, м), 1,48-1,39 (2H, м), 1,29 (4H, т, J=7,2 Гц).

Пример 239

трет-Бутил(3-((2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилпропил)карбамат

Получают согласно общей процедуре 3 из 4-хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амина и трет-бутил-N-(3-амино-2,2-диметилпропил)карбамата. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 400.

Пример 240

6-(5-Хлор-4-метокси-2-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 6 из (5-хлор-4-метокси-2-метилфенил)бороновой кислоты и 6-иод-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 279.

Пример 241

6-(3-Хлор-2-метилфенил)-4-N-[(1R)-1-фенилэтанол]пиримидин-2,4-диамин

4-Хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амин (25 мг, 0,098 ммоль) и (+)-1-фенилэтанол-1-амин (0,050 мл) перемешивают без разбавления при 150°C в течение 1 часа. Сырой материал растворяют в MeOH (2 мл) и очищают препаративной ВЭЖХ, и

получают нужный продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 339. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 9,25 (1H, д, J=8,08 Гц), 7,62-7,71 (1H, м), 7,24-7,47 (7H, м), 6,23 (0,1H, с), 6,09 (0,9H, с), 5,35 (1H, квин, J=7,26 Гц), 2,31 (2,7H, с), 2,13 (0,3H, с), 1,46-1,57 (3H, м).

Пример 242

6-(3-Хлор-2-метилфенил)-4-N-(2-фенилпропан-2-ил)пиримидин-2,4-диамин

4-Хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амин (25 мг, 0,098 ммоль) и 2-фенилпропан-2-амин (0,050 мл) перемешивают без разбавления при 150°C в течение 24 часов. Сырой материал растворяют в MeOH (2 мл) и очищают препаративной ВЭЖХ, и

получают нужный продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 353. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 12,45 (1H, ушс) 8,96 (1H, ушс) 7,12-7,79 (8H, м) 6,22 (1H, с) 2,31 (3H, с) 1,79 (6H, ушс)

Пример 243

6-(3-Хлор-2-метилфенил)-4-N-[1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил]пиримидин-2,4-диамин

4-Хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амин (25 мг, 0,098 ммоль) и 1-(1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,050 мл) перемешивают без разбавления при 150°C в течение 1 часа. Сырой материал растворяют в MeOH (2 мл) и очищают препаративной ВЭЖХ, и

получают нужный продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 392. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 12,34 (1H, ушс), 10,90 (0,9H, с), 10,85 (0,1H, ушс), 8,79 (0,9H, д, J=7,83 Гц), 8,63 (0,1H, д, J=9,09 Гц), 7,66 (0,9H, дд, J=7,20, 2,15 Гц), 7,62 (0,1H, д, J=7,58 Гц), 7,54 (1H, д, J=7,83

Гц), 7,28-7,43 (3H, м), 7,20 (0,9H, д, J=2,27 Гц), 6,95-7,13 (2H, м), 6,89-6,95 (0,1H, м), 5,99 (0,9H, с), 5,93 (0,1H, с), 4,39-4,50 (1H, м), 2,86-3,03 (2H, м), 2,30 (2,7H, с), 2,14 (0,3H, с), 1,27 (0,3H, д, J=6,32 Гц), 1,20 (2,7H, д, J=6,57 Гц).

Пример 244

5 4-N-{Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин  
4-Хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амин (25 мг, 0,098 ммоль) и бицикло  
[2.2.1]гептан-2-амин (0,050 мл) перемешивают без разбавления при 150°C в течение 1  
часа. Сырой материал растворяют в MeOH (~2 мл) и очищают препаративной ВЭЖХ,  
10 и получают нужный продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 329. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>  
м.д. 8,66 (1H, ушс), 7,62-7,69 (1H, м), 7,35-7,44 (2H, м), 5,99 (1H, с), 3,87 (1H, ушс), 2,30  
(3H, с), 2,27-2,35 (1H, м), 2,24 (1H, д, J=3,28 Гц), 1,70-1,80 (1H, м), 1,33-1,60 (4H, м), 1,09-  
1,26 (3H, м).

Пример 245

15 6-(3-Хлор-2-метилфенил)-4-N-этилпиримидин-2,4-диамин  
4-Хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амин (25 мг, 0,098 ммоль), 70% этанамин  
(0,050 мл) и н-бутанол (2 мл) перемешивают в герметично закрытой пробирке при 120°C  
в течение 8 часов. Растворитель удаляют в вакууме, сырой материал растворяют в  
MeOH (2 мл) и очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт. ЖХМС  
20 [M+H]<sup>+</sup> 263. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 12,49 (1H, ушс), 8,86 (0,9H, т, J=5,18  
Гц), 8,63-8,73 (0,1H, м), 7,60-7,70 (1H, м), 7,34-7,45 (2H, м), 6,34 (0,1H, ушс), 6,02 (0,9H,  
с), 3,23-3,58 (2H, м), 2,33 (0,3H, с), 2,30 (2,7H, с), 1,18 (2,7H, т, J=7,20 Гц), 1,08-1,14 (0,3H,  
м).

Пример 246

25 6-(3-Хлор-2-метилфенил)-4-N-(пропан-2-ил)пиримидин-2,4-диамин  
4-Хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амин (25 мг, 0,098 ммоль), пропан-2-  
амин (0,050 мл) и н-бутанол (2 мл) перемешивают в герметично закрытой пробирке  
при 120°C в течение 8 часов. Растворитель удаляют в вакууме, сырой материал  
растворяют в MeOH (2 мл) и очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный  
30 продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 277.

Пример 247

4-N-[2-(2-Хлорфенокси)этил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин  
4-Хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амин (13 мг, 0,054 ммоль) и 1-(2-  
35 аминоэтокси)-2-хлорбензол (18 мг, 0,11 ммоль) перемешивают без разбавления при  
150°C в течение 1 часа. Сырой материал растворяют в MeOH (1 мл) и очищают  
препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 369.

Пример 248

4-N-[2-(5-Хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-  
40 диамин  
4-Хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амин (23 мг, 0,10 ммоль), 2-(5-хлор-  
1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этан-2-амин (20 мг, 0,10 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,040 мл, 0,30 ммоль)  
и 1-бутанол (0,20 мл) перемешивают при 100°C в течение 20 часов. Добавляют MeOH  
(1 мл), смесь очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт. ЖХМС  
45 [M+H]<sup>+</sup> 393.

Пример 249

4-N-[2-(2,5-Диметил-1H-индол-3-ил)этил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин  
4-Хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (12 мг, 0,050 ммоль) и 2-(2,5-диметил-

1H-индол-3-ил)этан-1-амин (0,020 мл) перемешивают без разбавления при 150°C в течение 1 часа. Сырой материал растворяют в MeOH (1 мл) и очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 386. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 12,30 (1H, ушс), 10,65 (0,9H, с), 10,60 (0,1H, с), 8,82 (0,9H, т, J=5,56 Гц), 8,56-8,67 (0,1H, м), 7,06-7,41 (5H, м), 6,70-6,85 (1H, м), 5,97 (0,9H, с), 5,76 (0,1H, с), 3,58 (1,8H, к, J=6,65 Гц), 3,48 (0,2H, д, J=6,32 Гц), 2,93 (0,8H, т, J=7,07 Гц), 2,80-2,89 (0,2H, м), 2,23-2,38 (9H, м), 2,17 (2,7H, с), 2,06 (0,3H, с).

Пример 250

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(пиридин-3-илокси)пропил]пиримидин-2,4-диамин  
4-Хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (12 мг, 0,050 ммоль) и 3-[(1-аминопропан-2-ил)окси]пиридин (15 мг, 0,10 ммоль) перемешивают без разбавления при 150°C в течение 1 часа. Сырой материал растворяют в MeOH (1 мл) и очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 350.

Пример 251

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-(1H-индазол-5-илметил)пиримидин-2,4-диамин  
4-Хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (12 мг, 0,050 ммоль), 1H-индазол-5-илметанамин (15 мг, 0,10 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,040 мл, 0,30 ммоль) и 1-бутанол (0,20 мл) перемешивают при 100°C в течение 20 часов. Добавляют MeOH (1 мл), смесь очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 345.

Пример 252

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-(1H-индазол-6-илметил)пиримидин-2,4-диамин  
4-Хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (12 мг, 0,050 ммоль), 1H-индазол-6-илметанамин (15 мг, 0,10 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,040 мл, 0,30 ммоль) и 1-бутанол (0,20 мл) перемешивают при 100°C в течение 20 часов. Добавляют MeOH (1 мл), смесь очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 345.

Пример 253

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]пиримидин-2,4-диамин  
4-Хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (12 мг, 0,050 ммоль), (2-метоксипиридин-4-ил)метанамин (14 мг, 0,10 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,040 мл, 0,30 ммоль) и 1-бутанол (0,20 мл) перемешивают при 100°C в течение 20 часов. Добавляют MeOH (1 мл), смесь очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 336.

Пример 254

4-N-[(5-Хлорпиразин-2-ил)метил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин  
4-Хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (12 мг, 0,050 ммоль), (5-хлор-пиразин-2-ил)метанамин (14 мг, 0,10 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,040 мл, 0,30 ммоль) и 1-бутанол (0,20 мл) перемешивают при 100°C в течение 20 часов. Добавляют MeOH (1 мл), смесь очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 341.

Пример 255

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-{имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил}пиримидин-2,4-диамин  
4-Хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (12 мг, 0,050 ммоль), имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметанамин (14 мг, 0,10 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,040 мл, 0,30 ммоль) и 1-бутанол (0,20 мл) перемешивают при 100°C в течение 20 часов. Добавляют MeOH (1 мл), смесь очищают препаративной ВЭЖХ, и получают нужный продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 345.

Пример 256



трет-Бутил-4-{4-[2-амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-2-(метоксиметил)феноксиметил}пиперидин-1-карбоксилат

Смесь 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (24 мг, 0,15 ммоль), трет-бутил-4-[4-(диметоксиборанил)-2-(метоксиметил)феноксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (67 мг, 0,17 ммоль), карбоната калия (41 мг, 0,30 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (9 мг, 0,008 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1,5 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 458.

Пример 257

Гидрохлорид 6-[3-(метоксиметил)-4-(пиперидин-4-илметокси)фенил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина

Раствор трет-бутил-4-{4-[2-амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-2-(метоксиметил)феноксиметил}пиперидин-1-карбоксилата (45 мг, 0,10 ммоль; пример 256) в метаноле (3 мл) обрабатывают 4 М раствором HCl в 1,4-диоксане (1 мл). Смесь перемешивают при r.t. в течение 3 час, концентрируют и сушат в вакууме, и получают нужный продукт. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 358.

Пример 258

3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-2-метилбензонитрил

Смесь 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (24 мг, 0,15 ммоль), (3-циано-2-метилфенил)бороновой кислоты (29 мг, 0,18 ммоль), карбоната калия (41 мг, 0,30 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (9 мг, 0,008 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 240.

Пример 259

6-(4-Метокси-2,3-диметилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Смесь 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (24 мг, 0,15 ммоль), (4-метокси-2,3-диметилфенил)бороновой кислоты (32 мг, 0,18 ммоль), карбоната калия (41 мг, 0,30 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (9 мг, 0,008 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 259.

Пример 260

6-(4-Фтор-2,3-диметилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Смесь 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (24 мг, 0,15 ммоль), (4-фтор-2,3-диметилфенил)бороновой кислоты (30 мг, 0,18 ммоль), карбоната калия (41 мг, 0,30 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (9 мг, 0,008 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 247.

Пример 261

6-(2,3-Дигидро-1-бензофуран-7-ил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

Смесь 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (24 мг, 0,15 ммоль), (2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)бороновой кислоты (30 мг, 0,18 ммоль), карбоната калия (41 мг, 0,30 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (9 мг, 0,008 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение ночи.

Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 243.

Пример 262

4-N-Метил-6-[2-метил-5-(морфолин-4-сульфонил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Смесь 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (24 мг, 0,15 ммоль), [2-метил-5-(морфолин-4-сульфонил)фенил]бороновой кислоты (51 мг, 0,18 ммоль), карбоната калия (41 мг, 0,30 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (9 мг, 0,008 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ.

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 364.

Пример 263

4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина (28 мг, 0,10 ммоль), 2-(4-хлорфенил)этан-1-амина (22 мг, 0,14 ммоль) и основания Хунига (36 мкл, 0,20 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи.

Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+

H]<sup>+</sup> 393. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 12,56 (ушс, 1H), 8,90 (ушс, 1H), 7,83-7,89

(м, 1H), 7,51-7,59 (м, 2H), 7,35-7,41 (м, 2H), 7,28-7,34 (м, 2H), 6,11 (с, 1H), 3,63 (к, J=6,4

Гц, 2H), 2,89 (т, J=7,1 Гц, 2H).

Пример 264

4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-(2-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь 6-хлор-4-N-[2-(4-хлорфенил)этил]пиримидин-2,4-диамина (34 мг, 0,12 ммоль), (2-метилфенил)бороновой кислоты (20 мг, 0,14 ммоль), карбоната калия (33 мг, 0,24 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (7 мг, 0,006 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/

вода (4 мл; 1:1) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение ночи.

Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+

H]<sup>+</sup> 339.

Пример 265

4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-[3-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

Смесь 6-хлор-4-N-[2-(4-хлорфенил)этил]пиримидин-2,4-диамина (34 мг, 0,12 ммоль), [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (27 мг, 0,14 ммоль), карбоната калия (33 мг, 0,24 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (7 мг, 0,006 ммоль) в смеси

1,4-диоксан/вода (4 мл; 1:1) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС

[M+H]<sup>+</sup> 393.

Пример 266

4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-(хинолин-5-ил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь 6-хлор-4-N-[2-(4-хлорфенил)этил]пиримидин-2,4-диамина (34 мг, 0,12 ммоль), (хинолин-5-ил)бороновой кислоты (25 мг, 0,14 ммоль), карбоната калия (33 мг, 0,24 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (7 мг, 0,006 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/

вода (4 мл; 1:1) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение ночи.

Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+

H]<sup>+</sup> 376.

Пример 267

4-N-[2-(4-Хлорфенил)циклопропил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (28 мг, 0,12 ммоль), 2-(4-

хлорфенил)циклопропан-1-аминоа (43 мг, 0,26 ммоль) и основания Хунига (90 мкл, 0,52 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 365.

5 Пример 268

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(пиридин-3-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (28 мг, 0,12 ммоль), 2-(пиридин-3-ил)этан-2-амина (21 мг, 0,17 ммоль) и основания Хунига (42 мкл, 0,24 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи.  
10 Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 320.

Пример 269

3-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенол

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (28 мг, 0,12 ммоль), 3-(2-аминоэтил)фенола (23 мг, 0,17 ммоль) и основания Хунига (42 мкл, 0,24 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи.  
15 Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 335.

20 Пример 270

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[3-(морфолин-4-ил)пропил]пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (28 мг, 0,12 ммоль), 3-(морфолин-4-ил)пропан-1-амина (24 мг, 0,17 ммоль) и основания Хунига (42 мкл, 0,24 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение  
25 ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 342.

Пример 271

трет-Бутил-N-(2-{[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)карбамат

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (28 мг, 0,12 ммоль), трет-бутил-N-(2-аминоэтил)карбамата (27 мг, 0,17 ммоль) и основания Хунига (42 мкл, 0,24 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение  
30 ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 358.

35 Пример 272

N-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)ацетамид

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (28 мг, 0,12 ммоль), N-(2-аминоэтил)ацетамида (17 мг, 0,17 ммоль) и основания Хунига (42 мкл, 0,24 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение  
40 ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 300.

Пример 273

Бензил-N-(2-{[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)карбамат

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (28 мг, 0,12 ммоль), гидрохлорида бензил-N-(2-аминоэтил)карбамата (39 мг, 0,17 ммоль) и основания Хунига (42 мкл, 0,24 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) греют в герметично закрытой пробирке при  
45 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной

ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 392.

Пример 274

трет-Бутил-N-(2-{[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-N-метилкарбамат

5 Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (28 мг, 0,12 ммоль), трет-бутил-N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбамата (29 мг, 0,17 ммоль) и основания Хунига (42 мкл, 0,24 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ.

10 ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 372.

Пример 275

трет-Бутил-N-(3-{[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)карбамат

15 Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (28 мг, 0,12 ммоль), трет-бутил-N-(3-аминопропил)карбамата (29 мг, 0,17 ммоль) и основания Хунига (42 мкл, 0,24 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ.

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 372.

Пример 276

20 6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[3-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пропил]пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (28 мг, 0,12 ммоль), 3-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пропан-1-амин (23 мг, 0,17 ммоль) и основания Хунига (42 мкл, 0,24 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ.

25 ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 337.

Пример 277

3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}-1-(морфолин-4-ил)пропан-1-он

30 Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (23 мг, 0,10 ммоль), 3-амино-1-(морфолин-4-ил)пропан-1-он (22 мг, 0,14 ммоль) и основания Хунига (35 мкл, 0,20 ммоль) в н-бутаноле (1,5 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС

[M+H]<sup>+</sup> 356.

35 Пример 278

4-N-[(4-Бензилморфолин-2-ил)метил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

40 Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (23 мг, 0,10 ммоль), (4-бензилморфолин-2-ил)метанамина (29 мг, 0,14 ммоль) и основания Хунига (35 мкл, 0,20 ммоль) в н-бутаноле (1,5 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС

[M+H]<sup>+</sup> 404.

Пример 279

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[(4-метансульфонилфенил)метил]пиримидин-2,4-диамин

45 Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (23 мг, 0,10 ммоль), гидрохлорида (4-метансульфонилфенил)метанамина (31 мг, 0,14 ммоль) и основания Хунига (35 мкл, 0,20 ммоль) в н-бутаноле (1,5 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 383.

## Пример 280

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-{[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метил}пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (23 мг, 0,10 ммоль), [4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]метанамина (29 мг, 0,14 ммоль) и основания Хунига (35 мкл, 0,20 ммоль) в н-бутаноле (1,5 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 403.

## Пример 281

4-N-[(3S)-1-Азабицикло[2.2.2]октан-3-ил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин  
Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (23 мг, 0,10 ммоль), гидрохлорида (S)-хиноклидин-3-амин (29 мг, 0,14 ммоль) и основания Хунига (35 мкл, 0,20 ммоль) в н-бутаноле (1,5 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 324.

## Пример 282

трет-Бутил-2-({[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}метил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (23 мг, 0,10 ммоль), трет-бутил(2-аминометил)пирролидин-1-карбоксилата (28 мг, 0,14 ммоль) и основания Хунига (35 мкл, 0,20 ммоль) в н-бутаноле (1,5 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 398.

## Пример 283

трет-Бутил-4-({[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилат

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (23 мг, 0,10 ммоль), трет-бутил-4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 0,14 ммоль) и основания Хунига (35 мкл, 0,20 ммоль) в н-бутаноле (1,5 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 412.

## Пример 284

1-(3-{[2-Амино-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)пирролидин-2-он

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (19 мг, 0,070 ммоль) и 1-(3-аминопропил)пирролидин-2-он (49 мкл, 0,35 ммоль) в н-бутаноле (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 380.

## Пример 285

1-(3-{[2-Амино-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)пирролидин-2-он

Смесь 4-хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амин (19 мг, 0,076 ммоль) и 1-(3-аминопропил)пирролидин-2-он (53 мкл, 0,38 ммоль) в н-бутаноле (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 360.

## Пример 286

1-(3-{[2-Амино-6-(4-фтор-2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)пирролидин-2-он

Смесь 1-{3-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]пропил}пирролидин-2-она (27 мкл, 0,10 ммоль), (4-фтор-2,3-диметилфенил)бороновой кислоты (18 мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (28 мг, 0,20 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (6 мг, 0,005 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение 2 час. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 358.

Пример 287

1-(3-{[2-Амино-6-(4-метокси-2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)пирролидин-2-он

Смесь 1-{3-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]пропил}пирролидин-2-она (27 мкл, 0,10 ммоль), (4-метокси-2,3-диметилфенил)бороновой кислоты (20 мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (28 мг, 0,20 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (6 мг, 0,005 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение 2 час. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 370.

Пример 288

1-(3-{[2-Амино-6-(4-метил-1Н-индазол-5-ил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)пирролидин-2-он

Смесь 1-{3-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]пропил}пирролидин-2-она (27 мкл, 0,10 ммоль), (4-метил-1Н-индазол-5-ил)бороновой кислоты (19 мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (28 мг, 0,20 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (6 мг, 0,005 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение 2 час. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 366.

Пример 289

1-[3-({2-Амино-6-[2-метил-5-(морфолин-4-сульфонил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)пропил]пирролидин-2-он

Смесь 1-{3-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]пропил}пирролидин-2-она (27 мкл, 0,10 ммоль), [2-метил-5-(морфолин-4-сульфонил)фенил]бороновой кислоты (31 мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (28 мг, 0,20 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (6 мг, 0,005 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение 2 час. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 475.

Пример 290

1-(3-{[2-Амино-6-(2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)пирролидин-2-он

Смесь 1-{3-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]пропил}пирролидин-2-она (27 мкл, 0,10 ммоль), (2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)бороновой кислоты (18 мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (28 мг, 0,20 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (6 мг, 0,005 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение 2 час. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 354.

Пример 291

1-(3-{[2-Амино-6-(2,5-диметилфенил)пиримидин-4-ил]шино}пропил)пирролидин-2-он

Смесь 1-{3-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]пропил}пирролидин-2-она (27 мкл, 0,10 ммоль), (2,5-диметилфенил)бороновой кислоты (17 мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (28 мг, 0,20 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (6 мг, 0,005 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение 2 час. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ.

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 340.

Пример 292

1-(3-{[2-Амино-6-(5-хлор-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)пирролидин-2-он

Смесь 1-{3-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]пропил}пирролидин-2-она (27 мкл, 0,10 ммоль), (5-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты (19 мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (28 мг, 0,20 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (6 мг, 0,005 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение 2 час. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 360.

Пример 293

1-[3-({2-Амино-6-[2-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-ил}амино)пропил]пирролидин-2-он

Смесь 1-{3-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]пропил}пирролидин-2-она (27 мкл, 0,10 ммоль), [2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (21 мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (28 мг, 0,20 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (6 мг, 0,005 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение 2 час. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 380.

Пример 294

1-(3-{[2-Амино-6-(1Н-индол-4-ил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)пирролидин-2-он

Смесь 1-{3-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]пропил}пирролидин-2-она (27 мкл, 0,10 ммоль), (1Н-индол-4-ил)бороновой кислоты (18 мг, 0,11 ммоль), карбоната калия (28 мг, 0,20 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (6 мг, 0,005 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение 2 час. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 351.

Пример 295

4-N-{[1-(4-Хлорфенил)циклопропил]метил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (47 мг, 0,20 ммоль), гидрохлорида [1-(4-хлорфенил)циклопропил]метанамина (65 мг, 0,304 ммоль) и основания Хунига (70 мкл, 0,40 ммоль) в н-бутаноле (1,5 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 379.

Пример 296

4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид

Смесь 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина (41 мг, 0,15 ммоль), 4-(2-аминоэтил)бензол-1-сульфонамида (45 мг, 0,23 ммоль) и основания Хунига (39 мкл, 0,23 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 48 час. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ.

ЖХМС  $[M+H]^+$  438.

Пример 297

4-(2-{[2-Амино-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид

Смесь 4-хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амина (38 мг, 0,15 ммоль), 4-(2-аминоэтил)бензол-1-сульфонамида (45 мг, 0,23 ммоль) и основания Хунига (39 мкл, 0,23 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 48 час. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ.

ЖХМС  $[M+H]^+$  418. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta_H$  м.д. 12,33 (ушс, 1Н), 8,89 (ушс, 1Н), 7,77 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,64-7,68 (м, 1Н), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,37-7,41 (м, 2Н), 7,32 (с, 2Н), 6,03 (с, 1Н), 3,67 (к, J=6,7 Гц, 2Н), 2,98 (т, J=7,1 Гц, 2Н), 2,30 (с, 3Н).

Пример 298

4-N-(Адамантан-1-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина (25 мг) и адамантиламина (50 мг) греют при 150°C в течение 1 часа. Смесь охлаждают, разбавляют метанолом и затем очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС  $[M+H]^+$  389.

Пример 299

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-[(1R,2R,3R,5S)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ил]пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина (25 мг) и (1R,2R,3R,5S)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан-3-амина (50 мг) греют при 150°C в течение 1 часа. Смесь охлаждают, разбавляют метанолом и затем очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС  $[M+H]^+$  391.

Пример 300

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-({3-[(4-метилпиперидин-1-ил)метил]фенил}метил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина (25 мг) и {3-[(4-метилпиперидин-1-ил)метил]фенил}метанамина (50 мг) греют при 150°C в течение 1 часа. Смесь охлаждают, разбавляют метанолом и затем очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС  $[M+H]^+$  456.

Пример 301

4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенол

Смесь 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина (25 мг) и 4-(2-аминоэтил)фенола (50 мг) греют при 150°C в течение 1 часа. Смесь охлаждают, разбавляют метанолом и затем очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС  $[M+H]^+$  375.

Пример 302

Этил-4-{[2-амино-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-4-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

Смесь 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина (25 мг) и этил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (50 мг) греют при 150°C в течение 1 часа. Смесь охлаждают, разбавляют метанолом и затем очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС  $[M+H]^+$  410.

Пример 303

N-(4-{[2-амино-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-4-ил]амино}бутил)ацетамид

Раствор 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина (25 мг, 0,1 ммоль) в н-БуОН (1,0 мл) греют при 130°C с N-(4-аминобутил)ацетамидом (1 экв.) и триэтиламиноом (1



экв.). Через 18 час реакцию останавливают, и смесь упаривают. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 368.

Пример 304

5 6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-{ трицикло[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-3-ил } пиримидин-2,4-диамин  
 Раствор 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амин (25 мг, 0,1 ммоль) в n-BuOH (1,0 мл) греют при 130°C с трицикло[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-3-амином (1 экв.) и триэтиламино (1 экв.). Через 18 час реакцию останавливают, и смесь упаривают. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 375.

10 Пример 305

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-{ [4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенил]метил } пиримидин-2,4-диамин  
 Раствор 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амин (25 мг, 0,1 ммоль) в n-BuOH (1,0 мл) греют при 130°C с [4-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)фенил]метанмином (1 экв.) и триэтиламино (1 экв.). Через 18 час реакцию останавливают, и смесь упаривают. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 429.

Пример 306

4-N-[2-(1-Бензилпиперидин-4-ил)этил]-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин  
 20 Раствор 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амин (25 мг, 0,1 ммоль) в n-BuOH (1,0 мл) греют при 130°C с 2-(1-бензилпиперидин-4-ил)этан-1-амином (1 экв.) и триэтиламино (1 экв.). Через 18 час реакцию останавливают, и смесь упаривают. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 456.

Пример 307

25 6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илметил)пиримидин-2,4-диамин  
 Раствор 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амин (25 мг, 0,1 ммоль) в n-BuOH (1,0 мл) греют при 130°C с 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илметанмином (1 экв.) и триэтиламино (1 экв.). Через 18 час реакцию останавливают, и смесь упаривают. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 403.

Пример 308

N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}-3-гидроксипиримидин-2-карбоксамид  
 Эквимолярные количества 3-гидроксипиримидин-2-карбоновой кислоты (0,24 ммоль) и 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина растворяют в 2 мл ДМФА, и затем добавляют гидроксibenзотриазол (1 экв.) и N,N'-дициклогексилкарбодимид (1,5 экв.). Раствор перемешивают при rt в течение ночи. Затем смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 337. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 12,15 (1H, ушс), 11,17 (1H, с), 8,86 (1H, м, J=5,05 Гц), 8,25-8,35 (2H, м), 8,03 (1H, дд, J=8,08, 1,26 Гц), 7,59-7,68 (2H, м), 7,52 (2H, дц, J=8,46, 1,39 Гц), 6,36 (1H, с), 2,95 (3H, д, J=4,80 Гц).

Пример 309

N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}проп-2-енамид  
 К суспензии 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,29 ммоль) и триэтиламина (1,5 экв.) в ацетонитриле (2 мл) при перемешивании при 0°C постепенно добавляют проп-2-еноилхлорид (1,0 экв.). Смесь нагревают до rt и перемешивают в течение 3 час. Смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 270. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 10,35 (1H, с), 8,23 (1H, т, J=1,89 Гц), 7,79

(1H, д, J=8,08 Гц), 7,56-7,69 (4H, м), 7,34-7,52 (4H, м), 6,88 (1H, с), 6,84 (1H, с), 6,18 (1H, с), 5,98 (2H, с), 2,80 (3H, д, J=4,80 Гц).

Пример 310

(2E)-N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}-3-фенилпроп-2-енамид

5 К суспензии 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,25 ммоль) и триэтиламина (1,5 экв.) в ацетонитриле (2 мл) при перемешивании при 0°C добавляют по каплям (E)-3-фенилпроп-2-еноилхлорид (1,0 экв.). Смесь нагревают до rt и перемешивают в течение 3 час. Смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 346. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 10,35 (с, 1H), 8,23 (т, J=1,89

10 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,56-7,69 (м, 4H), 7,34-7,52 (м, 4H), 6,88 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 5,98 (с, 2H), 2,80 (д, J=4,80 Гц, 3H).

Пример 311

N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]-2-метилфенил}проп-2-енамид

15 К суспензии 6-(3-амино-2-метилфенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,39 ммоль) и триэтиламина (1,5 экв.) в ацетонитриле (3 мл) при перемешивании при 0°C добавляют по каплям проп-2-еноилхлорид (1,0 экв.). Смесь нагревают до rt и перемешивают в течение 3 час. Смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 284. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 9,57 (1H, с), 7,41 (1H, д, J=7,58 Гц), 7,20

20 (1H, т, J=7,83 Гц), 7,10 (1H, д, J=6,82 Гц), 6,83 (1H, ушс), 6,54 (1H, дд, J=17,05, 10,23 Гц), 6,25 (1H, дд, J=17,05, 2,15 Гц), 5,97 (2H, с), 5,73-5,78 (1H, м), 5,71 (1H, с), 2,77 (3H, д, J=4,55 Гц), 2,14 (3H, с).

Пример 312

(2E)-N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}-4-(диметиламино)бут-

25 2-енамид

К раствору 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,29 моль) в ацетонитриле (4 мл) последовательно добавляют гидрохлорид (E)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (1,0 экв.), триэтиламин (3,0 экв.) и n-пропанфосфоновый ангидрид (ТЗР, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивают при rt в течение ночи. Затем раствор

30 фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 327. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 10,17 (1H, с), 8,20 (1H, т, J=1,77 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,08 Гц), 7,58 (1H, д, J=7,83 Гц), 7,36 (1H, т, J=7,83 Гц), 6,81-6,96 (1H, м), 6,70-6,80 (1H, м), 6,28 (1H, дт, J=15,35, 1,55 Гц), 6,16 (1H, с), 5,97 (2H, с), 3,06 (2H, дд, J=6,06, 1,52 Гц), 2,79 (3H, д, J=4,80

35 Гц), 2,18 (6H, с).

Пример 313

N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}этен-1-сульфонамид

К суспензии 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,20 ммоль) и триэтиламина (1,1 экв.) в ацетонитриле (1,5 мл) при перемешивании при -60°C добавляют по каплям раствор этансульфонилхлорид (0,9 экв.) в 0,5 мл ацетонитрила. Смесь

40 нагревают до rt и перемешивают в течение 2 час. Затем раствор фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 306. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 11,98 (1H, ушс), 10,38 (1H, ушс), 8,79 (1H, ушс), 7,31-7,60 (4H, м), 6,85 (1H, дд, J=16,42, 9,85 Гц), 6,25 (1H, с), 6,18 (1H, д, J=16,42 Гц), 6,08 (1H, д, J=9,85 Гц), 2,93 (3H, д, J=4,80 Гц).

45 Пример 314

N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}проп-2-инамид

К раствору 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,30 моль) в ацетонитриле (5 мл) при 0°C последовательно добавляют проп-2-иновую кислоту (1,0

экв.), триэтиламин (2,0 экв.) и н-пропанфосфоновый ангидрид (ТЗР, 1,7 экв.).  
Полученную смесь перемешивают при rt в течение ночи. Затем раствор фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 268. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  
5 δ<sub>H</sub> м.д. 8,19 (1H, ушс), 7,84 (1H, д, J=7,83 Гц), 7,65 (1H, д, J=7,83 Гц), 7,46 (1H, д, J=13,39 Гц), 7,38 (1H, т, J=7,83 Гц), 7,00 (1H, д, J=13,89 Гц), 6,28 (1H, ушс), 5,97 (2H, с), 2,78 (3H, д, J=4,55 Гц).

#### Пример 315

N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}-2-оксопропанамида

10 К раствору 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,39 моль) в ацетонитриле (4 мл) последовательно добавляют пировиноградную кислоту (1,0 экв.), триэтиламин (2,5 экв.) и н-пропанфосфоновый ангидрид (ТЗР, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивают при rt в течение ночи. Затем раствор фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 286.

#### 15 Пример 316

N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}-2-оксо-2-фенилацетамид

К раствору 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,42 моль) в ацетонитриле (4 мл) последовательно добавляют 2-оксо-2-фенилуксусную кислоту (0,9 экв.), триэтиламин (2,5 экв.) и н-пропанфосфоновый ангидрид (ТЗР, 2,0 экв.).

20 Полученную смесь перемешивают при rt в течение ночи. Смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 348. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 8,30-8,36 (1H, м), 8,00-8,11 (2H, м), 7,66-7,84 (3H, м), 7,59-7,66 (2H, м), 7,45 (1H, т, J=7,96 Гц), 6,90 (1H, ушс), 6,19 (1H, с), 6,01 (2H, с), 2,80 (3H, д, J=4,80 Гц).

#### 25 Пример 317

N-{4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}проп-2-енамид

30 К суспензии 6-(4-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,29 ммоль) и триэтиламина (1,5 экв.) в тетрагидрофуране (2 мл) при 0°C добавляют по каплям при перемешивании проп-2-еноилхлорид (1,0 экв.). Смесь нагревают до rt и перемешивают в течение 3 час. Смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 270. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 10,28 (1H, с), 7,89 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,58-7,75 (2H, м), 6,76 (1H, ушс), 6,40-6,49 (1H, м), 6,24-6,30 (1H, м), 6,17 (1H, с), 5,94 (2H, с), 5,58-5,80 (1H, м), 2,79 (3H, д, J=4,8 Гц).

#### 35 Пример 318

N-({4-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}метил)проп-2-енамид

40 К суспензии 6-[4-(аминометил)фенил]-4-M-метилпиримидин-2,4-диамина (0,29 ммоль) и триэтиламина (1,5 экв.) в тетрагидрофуране (2 мл) при 0°C добавляют по каплям при перемешивании проп-2-еноилхлорид (1,0 экв.). Смесь нагревают до rt и перемешивают в течение 3 час. Смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 284.

#### Пример 319

N-({3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}метил)проп-2-енамид

45 К суспензии 6-[3-(аминометил)фенил]-4-M-метилпиримидин-2,4-диамина (0,16 ммоль) и триэтиламина (1,5 экв.) в ацетонитриле (4 мл) при 0°C добавляют по каплям при перемешивании проп-2-еноилхлорид (1,0 экв.). Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 час. Смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 284.

## Пример 320

N-{3-[2-Амино-6-(этиламино)пиримидин-4-ил]-4-метилфенил}проп-2-енамид

К суспензии 6-(5-амино-2-метилфенил)-4-К-метилпиримидин-2,4-диамина (0,48 ммоль) и триэтиламина (1,7 экв.) в ацетонитриле (3 мл) при 0°C добавляют по каплям при перемешивании проп-2-еноилхлорид (1,0 экв.). Смесь нагревают до rt и перемешивают в течение 3 час. Смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 284. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 10,10 (1H, с), 7,46-7,75 (2H, м), 7,16 (1H, д, J=8,34 Гц), 6,80 (1H, ушс), 6,37-6,46 (1H, м), 6,23 (1H, дд, J=17,05, 2,15 Гц), 5,95 (2H, с), 5,62-5,84 (2H, м), 2,77 (3H, д, J=4,55 Гц), 2,27 (3H, с).

## Пример 321

N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}-5-хлор-2-гидроксibenзамид

Эквимольные количества 5-хлор-2-гидроксibenзойной кислоты и 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,24 ммоль) растворяют в ДМФА (2 мл), и затем добавляют гидроксibenзотриазол (1,0 экв.) и N,N'-дициклогексилкарбодиимид (1,5 экв.). Раствор перемешивают при rt в течение ночи. Затем смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 370. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСС-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 15,10 (1H, ушс), 8,08-8,16 (1H, м), 7,86 (1H, д, J=7,58 Гц), 7,64 (1H, д, J=3,03 Гц), 7,49 (1H, д, J=7,33 Гц), 7,32 (1H, т, J=7,96 Гц), 6,93 (1H, дд, J=8,84, 3,03 Гц), 6,78-6,89 (1H, м), 6,40 (1H, д, J=8,84 Гц), 6,20 (1H, с), 6,03 (2H, с), 2,80 (3H, д, J=4,55 Гц).

## Пример 322

N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}-2-гидроксиацетамид

Эквимольные количества 2-гидроксиуксусной кислоты и 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,24 ммоль) растворяют в 2 мл ДМФА, и затем добавляют гидроксibenзотриазол (1,0 экв.) в 1 мл ДМФА и N,N'-дициклогексикарбодиимид (1,5 экв., растворенный в ксилоле). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 274. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 12,06 (1H, ушс), 9,75-10,10 (1H, м), 8,83 (1H, д, J=4,55 Гц), 8,22 (1H, с), 7,84 (1H, д, J=9,35 Гц), 7,54 (1H, т, J=7,96 Гц), 7,40 (1H, д, J=8,08 Гц), 6,30 (1H, с), 5,61-5,97 (1H, м), 4,03 (2H, с), 2,94 (3H, д, J=4,80 Гц).

## Пример 323

N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиацетамид

Эквимольные количества 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,24 ммоль) и 2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиуксусной кислоты растворяют в 2 мл ДМФА, и затем добавляют гидроксibenзотриазол (1,0 экв.) в 1 мл ДМФА и N,N'-дициклогексикарбодиимид (1,5 экв., в виде раствора в ксилоле). Раствор перемешивают при rt в течение ночи. Затем смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 384. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 10,05 (1H, с), 8,22 (1H, т, J=1,89 Гц), 7,69 (1H, д, J=8,59 Гц), 7,59 (1H, д, J=6,57 Гц), 7,52-7,57 (2H, м), 7,40-7,45 (2H, м), 7,34 (1H, т, J=7,96 Гц), 6,85 (1H, ушс), 6,14 (1H, с), 6,04 (2H, ушс), 5,97 (1H, с), 5,14 (1H, с), 2,78 (3H, д, J=4,80 Гц).

## Пример 324

N-{3-[2-Амино-6-(метилшино)пиримидин-4-ил]фенил}-2-гидрокси-2-фенилацетамид

Эквимольные количества 2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты и 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,24 ммоль) растворяют в ДМФА (2 мл), и затем добавляют гидроксibenзотриазол (1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) и N,N'-

дициклогексикарбодиимид (1,5 экв., растворенный в ксилоле). Раствор перемешивают при rt в течение ночи. Затем смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 350. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 11,86 (1H, ушс), 10,25 (2H, с), 8,25 (1H, с), 7,85 (1H, д, J=8,59 Гц), 7,48-7,63 (3H, м), 7,26-7,46 (4H, м), 6,56 (1H, д, J=4,29 Гц), 6,28 (1H, с), 5,15 (1H, д, J=3,79 Гц), 2,93 (3H, д, J=4,80 Гц).

Пример 325

N-{3-[2-Амино-6-(металамино)пиримидин-4-ил]фенил}-4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутанамид

Эквимольные количества 4-оксо-4-пирролидин-1-илбутановой кислоты и 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,24 ммоль) растворяют в ДМФА (2 мл), и затем добавляют гидроксibenзотриазол (1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) и N,N'-дициклогексикарбодиимид (1,5 экв., растворенный в ксилоле). Раствор перемешивают при rt в течение ночи. Затем смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 369.

Пример 326

N-{3-[2-Амино-6-(метиламино)пиримидин-4-ил]фенил}-2-гидроксibenзамид

Эквимольные количества 2-гидроксibenзойной кислоты и 6-(3-аминофенил)-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,24 ммоль) растворяют в MeCN (2 мл), и затем добавляют N,N'-дициклогексикарбодиимид (1,25 экв.). Раствор перемешивают при rt в течение ночи. Затем смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 336.

Пример 327

1-{4-[2-Амино-6-(металамино)пиримидин-4-ил]фенил}-2,2,2-трифторэтан-1-он

К смеси 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (0,25 ммоль), [4-(трифторацетил)фенил]боронового эфира (1,3 экв.), карбоната натрия (3,2 экв.), диоксана (2 мл) и воды (0,5 мл) в пробирке при перемешивании добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (5 мол. %). Пробирку герметично закрывают, и реакционную смесь греют при 90°C в течение 5 час. Затем смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 297.

Пример 328

6-[3-(Аминометил)фенил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

К смеси 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (2,00 ммоль), [3-(аминометил)фенил]бороновой кислоты (1,3 экв.), карбоната натрия (3,2 экв.), диоксана (4 мл) и воды (1 мл) в пробирке при перемешивании добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (5 мол. %). Пробирку герметично закрывают, и реакционную смесь греют при 90°C в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме, к оставшемуся твердому веществу добавляют этилацетат, и раствор промывают водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния. Затем сырой материал очищают флэш-хроматографией (0→15% MeOH/DCM), и получают названное в заголовке соединение. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 230. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 7,90 (1H, с), 7,75 (1H, д, J=6,32 Гц), 7,35-7,42 (3H, м), 6,82 (1H, ушс), 6,21 (1H, с), 5,98 (2H, с), 3,79 (2H, с), 2,79 (3H, д, J=4,80 Гц).

Пример 329

6-[4-(Аминометил)фенил]-4-N-метилпиримидин-2,4-диамин

К смеси 6-хлор-4-N-метилпиримидин-2,4-диамина (1,00 ммоль), [4-(аминометил)фенил]бороновой кислоты (1,3 экв.), карбоната натрия (4,2 экв.), диоксана (4 мл) и воды (1 мл) в пробирке при перемешивании добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (5 мол. %). Пробирку герметично закрывают, и реакционную смесь греют

при 90°C в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме, к оставшемуся твердому веществу добавляют этилацетат, и раствор промывают водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния. Затем сырой материал очищают флэш-хроматографией (0→15% MeOH/DCM), и получают названное в заголовке соединение. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup>  
 230. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 7,86 (2H, д, J=7,58 Гц), 7,38 (2H, д, J=8,59 Гц), 6,19 (1H, с), 5,96 (2H, с), 3,76 (2H, с), 2,79 (3H, д, J=4,80 Гц).

Пример 330

4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,12 ммоль), 4-(2-аминоэтил)бензол-1-сульфонамида (0,9 экв.) и триэтиламина (1,5 экв.) в смеси ацетонитрил/этанол/метанол, 5:3:2 (1 мл), греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup>  
 398. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 12,28 (1H, ушс), 8,87 (1H, ушс), 7,77 (2H, д, J=8,34 Гц), 7,48 (2H, д, J=8,34 Гц), 7,37 (1H, д, J=7,33 Гц), 7,32 (2H, с), 7,23-7,28 (1H, м), 7,18-7,23 (1H, м), 5,99 (1H, с), 3,67 (2H, к, J=6,82 Гц), 2,98 (2H, т, J=7,20 Гц), 2,31 (3H, с), 2,17 (3H, с).

Пример 331

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(4-метансульфонилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин  
 Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,15 ммоль), 2-(4-метансульфонилфенил)этан-1-амин (1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (2,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup>  
 397.

Пример 332

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,15 ммоль), 2-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1-амин (0,9 экв.) и триэтиламина (1,5 экв.) в смеси ацетонитрил/этанол/метанол, 5:3:2 (1 мл), греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup>  
 324.

Пример 333

4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензонитрил  
 Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,15 ммоль), 4-(2-аминоэтил)бензонитрила (1,2 экв.) и M,БI-диизопропилэтиламина (2,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup>  
 344. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 12,36 (1H, ушс), 8,87 (1H, т, J=5,31 Гц), 7,80 (2H, д, J=8,08 Гц), 7,51 (2H, д, J=8,34 Гц), 7,37 (1H, д, J=7,33 Гц), 7,23-7,28 (1H, м), 7,16-7,22 (1H, м), 5,98 (1H, с), 3,67 (2H, к, J=6,65 Гц), 2,99 (2H, т, J=7,20 Гц), 2,31 (3H, с), 2,17 (3H, с).

Пример 334

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(2-пиридин-4-ил)этш1]пиримидин-2,4-диамин  
 Смесь 4-хлор-6-(2,3-Диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,15 ммоль), 2-(пиридин-4-ил)этан-1-амин (1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (2,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют

метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 320. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 12,45 (1H, ушс), 8,93 (1H, т, J=5,56 Гц), 8,76 (2H, д, J=6,32 Гц), 7,80 (2H, д, J=6,32 Гц), 7,37 (1H, д, J=7,33 Гц), 7,25 (1H, т, J=7,58 Гц), 7,17-7,21 (1H, м), 5,99 (1H, с), 3,68-3,83 (2H, м), 3,13 (2H, т, J=7,07 Гц), 2,31 (3H, с), 2,17 (3H, с).

Пример 335

4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этокси)бензонитрил  
Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,15 ммоль), 4-(2-аминоэтокси)бензонитрила (1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (1,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 360. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 12,37 (1H, ушс), 9,02 (1H, т, J=5,31 Гц), 7,77-7,83 (2H, м), 7,37 (1H, д, J=7,33 Гц), 7,23-7,29 (1H, м), 7,18-7,22 (1H, м), 7,12-7,18 (2H, м), 6,06 (1H, с), 4,29 (2H, т, J=5,43 Гц), 3,82 (2H, к, J=5,22 Гц), 2,31 (3H, с), 2,17 (3H, с).

Пример 336

4-([2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино)метил)бензол-1-сульфонамид

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,08 ммоль), 4-(аминометил)бензол-1-сульфонамида (0,9 экв.) и триэтиламина (1,5 экв.) в смеси ацетонитрил/этанол/метанол, 5/3/2 (1 мл), греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 384. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 7,74-7,81 (2H, м), 7,49-7,54 (2H, м), 7,46 (1H, т, J=5,68 Гц), 7,30 (2H, с), 7,12-7,21 (1H, м), 7,01-7,12 (2H, м), 6,00 (2H, с), 5,76 (1H, ушс), 4,57 (2H, ушс), 2,26 (3H, с), 2,15 (3H, с).

Пример 337

1-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-1,2-дигидропиридин-2-он

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,11 ммоль), 1-(2-аминоэтил)-1,2-дигидропиридин-2-он (0,9 экв.) и триэтиламина (1,5 экв.) в смеси ацетонитрил/этанол/метанол, 5:3:2 (1 мл), греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 336.

Пример 338

3-([2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино)метил)-1,2-дигидропиридин-2-он

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,11 ммоль), 3-(аминометил)-1,2-дигидропиридин-2-он (0,9 экв.) и триэтиламина (1,5 экв.) в смеси ацетонитрил/этанол/метанол, 5:3:2 (1 мл), греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 322.

Пример 339

6-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-5-он

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,12 ммоль), 6-(3-аминопропил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-5-он (0,9 экв.) и триэтиламина (1,5 экв.) в смеси ацетонитрил/этанол/метанол, 5:3:2 (1 мл), греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают

препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 389.

Пример 340

6-([2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино)метилпиридин-3-ол

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (0,08 ммоль), гидрохлорида  
 6-(аминометил)пиридин-3-ола (0,9 экв.) и триэтиламина (2,5 экв.) в смеси ацетонитрил/  
 этанол/метанол, 5:3:2 (1 мл), греют в герметично закрытой пробирке при 95°C в течение  
 ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС  
 [M+H]<sup>+</sup> 322.

Пример 341

4-N-[2-(3-Хлорфенил)этил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 2-(3-хлорфенил)этан-1-амина и 4-хлор-6-  
 (2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 353. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  
 δ<sub>H</sub> м.д. 2,24 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,88 (т, J=7,07 Гц, 2H), 3,56 (д, J=5,81 Гц, 2H), 4,86-5,12  
 (м, 3H), 5,79 (с, 1H), 7,07-7,15 (м, 3H), 7,17 (к, J=4,04 Гц, 1H), 7,20-7,26 (м, 3H).

Пример 342

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 3-(1H-имидазол-1-ил)пропан-1-амина и  
 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 323. <sup>1</sup>H ЯМР (400  
 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 2,11 (т, J=6,82 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 3,38 (ушс, 2H), 4,13  
 (т, J=6,95 Гц, 2H), 5,82 (с, 1H), 6,98 (ушс, 1H), 7,05-7,23 (м, 4H), 7,69 (ушс, 1H).

Пример 343

4-N-[2-(4-Хлорфенил)пропил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 2-(4-хлорфенил)пропан-1-амина и 4-хлор-  
 6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 367. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  
 CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,31 (д, J=7,07 Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,97-3,09 (м, 1H), 3,28-3,40  
 (м, 1H), 3,46-3,66 (м, 1H), 4,74 (ушс, 1H), 4,95 (ушс, 2H), 5,74 (с, 1H), 7,09-7,14 (м, 2H),  
 7,14-7,19 (м, 3H), 7,28-7,33 (м, 2H).

Пример 344

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(4-фторфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 2-(4-фторфенил)этан-1-амина и 4-хлор-6-  
 (2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 337. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  
 δ<sub>H</sub> м.д. 2,23 (с, 3H), 2,29-2,34 (м, 3H), 2,89-2,96 (м, 3H), 3,49-3,60 (м, 1H), 3,76 (д, J=6,06  
 Гц, 3H), 5,77 (с, 4H), 7,00-7,07 (м, 3H), 7,08-7,12 (м, 2H), 7,13-7,22 (м, 5H), 7,28-7,32 (м,  
 1H).

Пример 345

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(4-метоксифенил)-2-(пирролидин-1-ил)этил]пиримидин-  
 2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 2-(4-метоксифенил)-2-(пирролидин-1-ил)  
 этан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 418.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,74-1,81 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,46-2,69  
 (м, 5H), 3,49 (ушс, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,88 (ушс, 2H), 5,04-5,18 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 6,85-  
 6,90 (м, 2H), 7,09-7,12 (м, 2H), 7,13-7,17 (м, 1H), 7,24-7,29 (м, 2H).

Пример 346

4-N-{[4-(Диметиламино)фенил]метил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин



Получают согласно общей процедуре 9 из 4-(аминометил)-N,N-диметиланилина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 348.

Пример 347

4-N-[2-(Бензолсульфонил)этан]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

5 Получают согласно общей процедуре 9 из 2-(бензолсульфонил)этан-1-амин и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 383. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 2,22 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,41-3,46 (м, 2H), 3,86 (к, J=6,06 Гц, 2H), 5,10 (ушс, 2H), 5,41-5,53 (м, 1H), 5,76 (с, 1H), 7,07-7,16 (м, 2H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,57-7,63 (м, 2H),  
10 7,66-7,71 (м, 1H), 7,92-7,97 (м, 2H),

Пример 348

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-{[1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]метил} пиримидин-2,4-диамин

15 Получают согласно общей процедуре 9 из [1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]метанамина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 389. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 2,22 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 4,47 (д, J=5,31 Гц, 2H), 5,11-5,41 (м, 3H), 5,85 (с, 1H), 7,10-7,19 (м, 5H), 7,59-7,65 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,85 (с, 1H)

Пример 349

20 6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-{2-[5-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]этил} пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 2-[5-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]этан-1-амин и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 387.

25 Пример 350

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-{[1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил]метил} пиримидин-2,4-диамин

30 Получают согласно общей процедуре 9 из [1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил]метанамина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 390. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,41 (м, 1H), 1,48-1,60 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,85-1,98 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,13-3,48 (м, 4H), 4,15-4,24 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 5,11 (ушс, 2H), 5,39 (ушс, 1H), 5,82 (с, 1H), 6,45 (т, J=4,80 Гц, 1H), 7,10-7,19 (м, 3H), 8,28-8,31 (д, J=4,80 Гц, 2H).

35 Пример 351

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

40 Получают согласно общей процедуре 9 из 2-(6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этан-1-амин и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 389. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 2,16 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 3,12 (т, J=6,19 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,82-3,90 (м, 2H), 5,11-5,43 (м, 2H), 5,79 (с, 1H), 5,88 (ушс, 1H), 6,85 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,05 (т, J=7,58 Гц, 1H), 7,12 (д, J=6,82 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,59 Гц, 1H).

45 Пример 352

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этан-1-амин и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 340. <sup>1</sup>H ЯМР (400

МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 2,23 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 3,07 (т, J=6,82 Гц, 2H), 3,56 (к, J=6,48 Гц, 2H), 5,01 (ушс, 3H), 5,79 (с, 1H), 7,11-7,14 (м, 2H), 7,17 (к, J=4,55 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H).

Пример 353

5 4-N-[2-(3-Циклопропил-1H-пиразол-5-ил)метил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из (3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)метанамина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 335.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 0,63-0,71 (м, 2H), 0,93 (ушд, J=7,33 Гц, 2H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 4,50 (ушс, 2H), 5,86 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 7,03-7,22 (м, 3H).

Пример 354

15 4-N-[3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)пропил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 351. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 2,05 (квин, J=6,44 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,21 (д, J=0,51 Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,28-3,38 (м, 2H), 4,07 (т, J=6,57 Гц, 2H), 5,00 (ушс, 2H), 5,36 (ушс, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 7,10-7,14 (м, 2H), 7,16 (к, J=4,29 Гц, 1H).

Пример 355

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-{[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил]метил}пиримидин-2,4-диамин

25 Получают согласно общей процедуре 9 из [1-(пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил]метанамина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 389.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,28-1,40 (м, 1H), 1,53-1,67 (м, 1H), 1,73-1,83 (м, 1H), 1,88-2,00 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,00 (ушт, J=11,40 Гц, 1H), 3,09 (ддд, J=12,95, 10,04, 3,28 Гц, 1H), 3,17-3,40 (м, 2H), 3,91 (дт, J=12,88, 4,29 Гц, 1H), 4,10 (дд, J=12,88, 3,03 Гц, 1H), 4,99 (ушс, 2H), 5,31 (д, J=2,02 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 6,57 (ддд, J=7,07, 4,93, 0,88 Гц, 1H), 6,62-6,67 (м, 1H), 7,12-7,19 (м, 3H), 7,45 (ддд, J=8,91, 7,01, 2,02 Гц, 1H), 8,16 (ддд, J=4,93, 2,02, 0,88 Гц, 1H).

Пример 356

35 6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[(2-фенил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из (2-фенил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метанамина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 372.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 2,21 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 4,67 (ушд, J=5,31 Гц, 2H), 5,17 (ушс, 2H), 5,58-5,70 (м, 1H), 5,87 (с, 1H), 7,08-7,18 (м, 3H), 7,32-7,38 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 8,01-8,06 (м, 2H).

Пример 357

45 N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-4-хлорбензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 4-хлорбензол-1-сульфонилхлорида и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 446.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,72 (квин, J=6,06 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,30 (с, 3H),

2,90 (д, J=5,05 Гц, 2H), 3,49 (к, J=6,32 Гц, 2H), 3,44-3,52 (м, 2H), 5,33-5,43 (м, 1H), 5,57 (ушс, 2H), 5,78 (с, 1H), 7,05-7,09 (м, 1H), 7,09-7,13 (м, 1H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,41-7,46 (м, 2H), 7,79-7,84 (м, 2H).

Пример 358

5 3-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-1-(4-хлорфенил) мочевина

Получают согласно общей процедуре 11 из 1-хлор-4-изоцианатобензола и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 425. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 1,85 (т, J=6,69 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 3,28 (перекрываются метанолом), 3,50-3,61 (м, 2H), 5,97 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,17-7,25 (м, 3H), 7,28-7,37 (м, 3H).

Пример 359

15 N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-3,5-диметил-1,2-оксазол-4-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из диметил-1,2-оксазол-4-сульфонилхлорида и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 431. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,79 (уш квин, J=6,0 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,01 (ушк, J=5,90 Гц, 2H), 3,53 (ушк, J=6,00 Гц, 2H), 5,89 (с, 20 1H), 7,05-7,13 (м, 2H), 7,18-7,21 (м, 1H).

Пример 360

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-2-(диметиламино)ацетамид

25 В сосуде 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин (10 мг, 0,037 ммоль) и гидрохлорид 2-(диметиламино)ацетилхлорида (50 мг, 0,32 ммоль) суспендируют в DCM (1,0 мл), и затем добавляют Et<sub>3</sub>N (0,013 мл, 0,092 ммоль).

Полученную реакционную смесь перемешивают при r.t. в течение 1 часа. Затем добавляют MeOH, и смесь перемешивают 30 мин, после чего смесь концентрируют и 30 очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 357. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,70-1,78 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,35 (с, 6H), 3,06 (с, 2H), 3,34-3,41 (м, 2H), 3,48-3,55 (м, 2H), 5,85 (с, 1H), 7,12-7,16 (м, 2H), 7,17-7,22 (м, 1H).

Пример 361

35 3-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-1-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)мочевина

Получают согласно общей процедуре 11 из 2,6-дихлор-4-изоцианатопиридина и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 460. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,86 (уш квинт, J=6,7 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 40 3,30-3,34 (м [перекрывается MeOH], 2H), 3,55 (ушс, 3H), 5,98 (с, 1H), 7,11-7,24 (м, 2H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,46 (с, 2H).

Пример 362

45 3-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-1-(3,4-дифторфенил)мочевина

Получают согласно общей процедуре 11 из 1,2-дифтор-4-изоцианатобензола и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 427. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,81-1,89 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 3,25-3,30

(м [перекрывается MeOH], 2H), 3,55 (ушс, 2H), 5,98 (с, 1H), 6,94-7,01 (м, 1H), 7,06-7,17 (м, 2H), 7,17-7,23 (м, 1H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,45-7,54 (м, 1H).

Пример 363

N-[3-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропокси)фенил]ацетамид

Получают согласно общей процедуре 9 из N-[3-(3-аминопропокси)фенил]ацетамида и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 406. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,96 (т, J=6,32 Гц, 2H), 2,02 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 4,00 (т, J=6,32 Гц, 2H), 5,70 (с, 1H), 5,92 (ушс, 2H), 6,61 (дд, J=8,46, 1,64 Гц, 1H), 6,85-6,99 (м, 1H), 6,99-7,10 (м, 3H), 7,11-7,19 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 9,88 (с, 1H). Сигнал одной из групп CH<sub>2</sub>-перекрывается пиками растворителя и не наблюдается ЯМР.

Пример 364

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[(2-метил-1H-индол-5-ил)метил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из (2-метил-1H-индол-5-ил)метанамина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 358. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 2,22 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,45 (д, J=0,76 Гц, 3H), 4,57 (ушс, 2H), 5,16-5,32 (м, 2H), 5,85 (с, 1H), 6,18-6,21 (м, 1H), 7,05-7,15 (м, 3H), 7,15-7,19 (м, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,97 (ушс, 1H).

Пример 365

4-N-[2-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)этил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)этан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 337. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 2,17 (д, J=0,51 Гц, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,51-2,63 (м, 1H), 3,68-3,76 (м, 2H), 4,13 (т, J=5,56 Гц, 2H), 5,03 (с, 2H), 5,37-5,47 (м, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 7,07-7,12 (м, 2H), 7,12-7,17 (м, 1H).

Пример 366

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[4-(пирролидин-1-ил)бутил]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 4-(пирролидин-1-ил)бутан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 340. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,60-1,73 (м, 4H), 1,78-1,86 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,49-2,60 (м, 6H), 3,31 (ушс, 2H), 4,79 (с, 2H), 5,46-5,58 (м, 1H), 5,78 (с, 1H), 7,09-7,18 (м, 3H).

Пример 367

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-3-бромбензамид

4-N-(3-Аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин (1,0 экв.) растворяют в ТГФ (0,50 мл) и NMP (0,050 мл), и затем добавляют Et<sub>3</sub>N (1,5 экв.) и 3-бромбензоилхлорид (1,2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивают при гт в течение ночи. Затем смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 454. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,80-1,89 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,37-2,59 (м, 1H), 3,47-3,58 (м, 4H), 5,14 (ушс, 2H), 5,55-5,69 (м, 1H), 5,85 (с, 1H), 7,07-7,13 (м, 2H), 7,17 (дд, J=6,19, 2,91 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J=7,89, 1,96, 1,01 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=7,83, 1,01 Гц, 1H), 7,98 (т, J=1,77 Гц, 1H).

Пример 368

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)бензамид

В сосуде 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин (1,0 экв.)

растворяют в NMP (0,050 мл) и ТГФ (0,50 мл), и затем добавляют Et<sub>3</sub>N (1,5 экв.) и бензоилхлорид (1,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивают при rt в течение 1 часа. Затем смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией.

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 376. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 1,86 (т, J=6,06 Гц, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,54 (дт, J=12,32, 6,09 Гц, 4H), 5,36-5,54 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 6,14-6,31 (м, 1H), 7,06-7,13 (м, 2H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,40-7,46 (м, 2H), 7,47-7,53 (м, 1H), 7,80-7,85 (м, 2H).

Пример 369

1-(3-{[2-Амино-6-(2,3-ддиметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-3-(пропан-2-ил)мочевина

Получают согласно общей процедуре 11 из 2-изоцианатопропана и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 357. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,12 (д, J=6,57 Гц, 6H), 1,78 (т, J=6,69 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,20 (т, J=6,82 Гц, 2H), 3,45-3,57 (м, 2H), 3,74-3,85 (м, 1H), 5,97 (с, 1H), 7,19 (д, J=14,65 Гц, 2H), 7,30 (с, 1H).

Пример 370

трет-Бутил-N-(4-{[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}бутил)карбамат

Получают согласно общей процедуре 9 из трет-бутил-N-(4-аминобутил)карбамата. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 386. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,45 (с, 9H), 1,54-1,72 (м, 6H), 2,24-2,28 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,20 (д, J=6,32 Гц, 3H), 3,33-3,43 (м, 2H), 4,79-4,91 (м, 1H), 5,79-5,83 (м, 1H), 7,14 (с, 2H), 7,16-7,21 (м, 1H).

Пример 371

трет-Бутил-N-(5-{[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пентил)карбамат

Стадия 1. Согласно общей процедуре 9 из пентан-1,5-диамина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина получают 4-N-(5-аминопентил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин.

Стадия 2. 4-N-(5-Аминопентил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин (15 мг, 0,028 ммоль) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (7,2 мг, 0,033 ммоль) растворяют в ТГФ (0,50 мл). Затем добавляют Et<sub>3</sub>N (0,011 мл, 0,085 ммоль), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 час.

Реакционную смесь концентрируют, очищают колоночной хроматографией (0→5% в DCM), и получают трет-бутил-N-[5-{[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пентил]карбамат. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 400. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,35-1,47 (м, 11H), 1,52 (д, J=7,07 Гц, 2H), 1,58-1,68 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,13 (д, J=6,06 Гц, 2H), 3,26-3,37 (м, 2H), 4,58-4,68 (м, 1H), 5,89 (с, 1H), 7,11 (д, J=4,80 Гц, 2H), 7,18 (д, J=4,80 Гц, 1H).

Пример 372

трет-Бутил-N-(2-{[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}циклогексил)карбамат

Стадия 1. Согласно общей процедуре 9 из циклогексан-1,2-диамина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина получают 4-N-(2-аминоциклогексил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин.

Стадия 2. 4-N-(2-Аминоциклогексил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин (15 мг, 0,028 ммоль) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (7,0 мг, 0,032 ммоль)

растворяют в ТГФ (0,50 мл). Затем добавляют Et<sub>3</sub>N (0,0050 мл, 0,036 ммоль), и полученную смесь перемешивают при rt в течение 16 час. Реакционную смесь концентрируют, очищают колоночной хроматографией (0→5% в DCM), и получают трет-бутил-N-[2-[[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил] карбамат. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 412. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,16-1,37 (м, 6H), 1,38-1,42 (м, 18H), 1,53 (ушс, 6H), 1,79 (ушс, 4H), 2,00-2,08 (м, 1H), 2,18-2,23 (м, 1H), 2,25 (д, J=3,79 Гц, 6H), 2,31 (с, 6H), 3,40-3,51 (м, 1H), 3,62-3,75 (м, 1H), 3,83-3,92 (м, 1H), 3,97-4,10 (м, 1H), 4,80-4,93 (м, 1H), 4,97-5,10 (м, 1H), 5,15-5,37 (м, 2H), 5,43-5,67 (м, 2H), 5,75 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 7,09-7,15 (м, 4H), 7,16-7,21 (м, 2H).

Пример 373

трет-Бутил-N-(1-{{2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил}амино}-2-метилпропан-2-ил)карбамат

Стадия 1. Согласно общей процедуре 9 из 2-метилпропан-1,2-диамина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина получают 4-N-(2-амино-2-метилпропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин.

Стадия 2. 4-N-(2-Амино-2-метилпропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин (15 мг, 0.029 ммоль) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (7,8 мг, 0,036 ммоль) растворяют в ТГФ (0,50 мл). Затем добавляют Et<sub>3</sub>N (0,0061 мл, 0,044 ммоль), и полученную смесь перемешивают при rt в течение 16 час. Реакционную смесь концентрируют, очищают колоночной хроматографией (0→5% в DCM), и получают трет-бутил-N-[2-[[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино]-1,1-диметилэтил] карбамат. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 386. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,34 (с, 6H), 1,43 (с, 9H), 2,26 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,53 (д, J=5,81 Гц, 2H), 5,14-5,47 (м, 2H), 5,87 (с, 1H), 7,10-7,16 (м, 2H), 7,18 (д, J=3,28 Гц, 1H).

Пример 374

N-(3-{{2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил}амино}пропил)-3-цианобензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 3-цианобензол-1-сульфонилхлорида и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 437. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,70-1,82 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,98 (д, J=5,31 Гц, 2H), 3,54 (д, J=5,81 Гц, 2H), 4,71-4,80 (м, 1H), 5,29 (ушс, 2H), 5,76 (с, 1H), 7,07-7,21 (м, 3H), 7,59-7,65 (м, 1H), 7,82 (дт, J=7,64, 1,36 Гц, 1H), 8,14 (дк, J=7,96, 0,97 Гц, 1H), 8,18-8,21 (м, 1H).

Пример 375

N-(3-{{2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил}амино}пропил)-4-метансульфонилбензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 4-метансульфонилбензол-1-сульфонилхлорида и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 490. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 1,73-1,80 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,95-3,01 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 3,51-3,58 (м, 2H), 4,69-4,77 (м, 1H), 5,31 (с, 2H), 5,77 (с, 1H), 7,08-7,21 (м, 3H), 8,09 (к, J=8,76 Гц, 4H).

Пример 376

N-(3-{{2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил}амино}пропил) бензолсульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из бензолсульфонилхлорида и 4-N-(3-

аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 412. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 1,72 (дт, J=12,06, 5,97 Гц, 2H), 1,76-1,89 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,93 (к, J=6,15 Гц, 2H), 3,49 (к, J=6,40 Гц, 2H), 4,70-4,82 (м, 1H), 5,28 (ушс, 2H), 5,72-5,74 (м, 1H), 7,08-7,15 (м, 2H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 2H), 7,52-7,57 (м, 1H), 7,87-7,92 (м, 2H).

Пример 377

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}-2,2-диметилпропил)-3-фторбензол-1-сульфонамид

Стадия 1. трет-Бутил-N-(3-{[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}-2,2-диметилпропил)карбамат (полученный в примере 239) (180 мг, 0,45 ммоль) растворяют в трифторуксусной кислоте (2 мл) и перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. ТФК выпаривают, и сырой остаток очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиента 2-30% MeOH [содержащего 1%, об./об., NH<sub>4</sub>OH] в DCM, что дает 4-N-(3-амино-2,2-диметилпропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин (110 мг, 0,37 ммоль). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 300.

Стадия 2. N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}-2,2-диметилпропил)-3-фторбензол-1-сульфонамид получают согласно общей процедуре 10 из 3-фторбензол-1-сульфонилхлорида и 4-N-(3-амино-2,2-диметилпропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина (полученного на стадии 1). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 458. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 0,92 (с, 6H), 2,16-2,20 (м, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,69 (д, J=7,07 Гц, 2H), 3,38 (д, J=6,82 Гц, 2H), 5,91 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 7,04-7,08 (м, 1H), 7,09-7,15 (м, 1H), 7,23-7,30 (м, 1H), 7,38-7,45 (м, 1H), 7,46-7,56 (м, 2H), 7,64 (д, J=7,83 Гц, 1H).

Пример 378

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}-2,2-диметилпропил)-4-(морофлин-4-сульфонил)бензол-1-сульфонамид

Стадия 1. трет-Бутил-N-(3-{[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}-2,2-диметилпропил)карбамат (полученный в примере 239) (180 мг, 0,45 ммоль) растворяют в трифторуксусной кислоте (2 мл) и перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. ТФК выпаривают, и сырой остаток очищают хроматографией на силикагеле с использованием градиента 2-30% MeOH [содержащего 1%, об./об., NH<sub>4</sub>OH] в DCM, что дает 4-N-(3-амино-2,2-диметилпропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин (110 мг, 0,37 ммоль). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 300.

Стадия 2. N(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}-2,2-диметилпропил)-4-(морофлин-4-сульфонил)бензол-1-сульфонамид получают согласно общей процедуре 10 из 4-(морофлин-4-сульфонил)бензол-1-сульфонилхлорида и 4-N-(3-амино-2,2-диметилпропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина (полученного выше на стадии 1). ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 589. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 0,92 (с, 6H), 2,18 (д, J=0,51 Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,71 (д, J=6,82 Гц, 2H), 2,99-3,06 (м, 4H), 3,38 (д, J=6,82 Гц, 2H), 3,70-3,78 (м, 4H), 5,93 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,03-7,08 (м, 1H), 7,09-7,15 (м, 1H), 7,25 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,59 Гц, 2H), 8,02 (д, J=8,59 Гц, 2H).

Пример 379

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-(проп-2-ен-1-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из проп-2-ен-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 255. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 2,23 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 3,92 (ушс, 2H), 4,95 (ушс, 3H), 5,18 (дк, J=10,23, 1,47 Гц, 1H),

5,26 (дк, J=17,18, 1,60 Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 5,85-5,96 (м, 1H), 7,10-7,15 (м, 2H), 7,15-7,19 (м, 1H).

Пример 380

1-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)имидазолидин-2-он

Получают согласно общей процедуре 9 из 1(3-аминопропил)имидазолидин-2-она и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 341.

Пример 381

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-3-фторбензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 9 из 3-фторбензол-1-сульфонилхлорида и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 430.

Пример 382

N-{4-[(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)сульфамоил]фенил}ацетамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 4-ацетамидобензол-1-сульфонилхлорида и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 469.

Пример 383

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)метансульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из метансульфонилхлорида и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 350.

Пример 384

N-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-3-фторбензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 3-фторбензол-1-сульфонилхлорида и 4-N-(2-аминоэтил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 416.

Пример 385

N-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-4-метоксибензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 4-метоксибензол-1-сульфонилхлорида и 4-N-(2-аминоэтил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 428.

Пример 386

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-(проп-2-ин-1-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из проп-2-ин-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 253.

Пример 387

2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}ацетамид

Получают согласно общей процедуре 9 из 2-аминоацетамида и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 272.

Пример 388

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-4,5-дихлортиофен-2-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 4,5-дихлортиофен-2-сульфонилхлорида



и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup>486.

Пример 389

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-5-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 5-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина.

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 464.

Пример 390

2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}ацетонитрил

Получают согласно общей процедуре 9 из 2-аминоацетонитрила и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 254.

Пример 391

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-1,2-диметил-1H-имидазол-4-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 1,2-диметил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорида и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина.

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 430. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,69 (с, 2H), 7,33-7,38 (м, 1H), 7,21-7,27 (м, 1H), 7,16-7,20 (м, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,06 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,36 (с, H), 2,25 (с, 3H), 1,80-1,90 (м, 2H).

Пример 392

N-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-5-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 5-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида и 4-N-(2-аминоэтил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина.

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 450.

Пример 393

4-N-{2-[(1,3-Бензоксазол-2-ил)амино]этил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 12 из 2-хлор-1,3-бензоксазола и 4-N-(2-аминоэтил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 375.

Пример 394

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-(4-фенилбутан-2-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 4-фенилбутан-2-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 347.

Пример 395

4-N-(2,2-Диметиллоксан-4-ил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 2,2-диметиллоксан-4-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 327.

Пример 396

Этил-2-{[2-амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}ацетат

Получают согласно общей процедуре 9 из 2-аминоацетата и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 301.

Пример 397

6-[(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)амино]пиримидин-

## 3-карбонитрил

Получают согласно общей процедуре 12 из 6-хлорпиримидин-3-карбонитрила и 4-N-(2-шиноэтил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 360. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 8,32-8,34 (м, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,22-7,27 (м, 2H), 7,15-7,18 (м, 1H), 6,55-6,59 (м, 1H), 5,97 (с, 1H), 3,72-3,77 (м, 3H), 3,66-3,71 (м, 3H), 2,36 (с, 4H), 2,24 (с, 3H).

## Пример 398

4-N-{2-[(3-Бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино]этил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 12 из 3-бром-5-хлор-1,2,4-тиадиазола и 4-N-(2-аминоэтил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 420.

## Пример 399

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метал]пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из (5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 310. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,37-7,41 (м, 1H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).

## Пример 400

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-{2-[5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]этил}пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 2-[5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]этан-1-амина и 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 405.

## Пример 401

N-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-4-метансульфонилбензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 4-метансульфонилбензол-1-сульфонилхлорида и 4-N-(2-аминоэтил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 476. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 8,10-8,14 (м, 3H), 8,05-8,09 (м, 3H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,09-7,14 (м, 1H), 7,05-7,08 (м, 1H), 5,73-5,76 (м, 1H), 3,42-3,49 (м, 2H), 3,14 (с, 6H), 2,31 (с, 4H), 2,18 (с, 3H).

## Пример 402

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-3-метансульфонилбензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 3-метансульфонилбензол-1-сульфонилхлорида и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 490. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 8,43-8,45 (м, 1H), 8,18 (ддд, J=7,8, 1,8, 1,0 Гц, 3H), 8,11 (ддд, J=7,8, 1,8, 1,0 Гц, 3H), 7,67-7,73 (м, 1H), 7,15-7,19 (м, 1H), 7,09-7,13 (м, 1H), 7,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,31 (ушс, 2H), 4,82-5,00 (м, 1H), 3,50 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,94 (д, J=4,0 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,71 (т, J=5,8 Гц, 2H).

## Пример 403

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-2-метансульфонилбензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 2-метансульфонилбензол-1-

сульфонилхлорида и 4-N-(3-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 490. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 8,20-8,33 (м, 3H), 8,10-8,17 (м, 1H), 7,84-7,90 (м, 5H), 7,68-7,80 (м, 3H), 7,16-7,21 (м, 3H), 7,12 (с, 3H), 7,08 (д, J=1,5 Гц, 3H), 5,74 (с, 3H), 3,46 (с, 3H), 3,43 (с, 8H), 3,32-3,36 (м, 3H), 3,07 (т, J=6,7 Гц, 5H), 2,31 (с, 8H), 2,19 (с, 3H), 1,66 (т, J=6,7 Гц, 5H).

Пример 404

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(4-метансульфонилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин  
Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (0,15 ммоль), 2-(4-метилсульфонилфенил)этанамина (1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (2,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 397.

Пример 405

6-(2,3-дихлорфенил)-4-N-[2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин  
Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (0,08 ммоль), дигидробромида 2-(4-метилтиазол-5-ил)этанамина (1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (4,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 380.

Пример 406

6-(3-хлор-2-метилфенил)-4-N-[2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин  
Смесь 4-хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амина (0,14 ммоль), дигидробромида 2-(4-метилтиазол-5-ил)этанамина (1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (4,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 360.

Пример 407

4-N-{[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]метил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин  
Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (0,13 ммоль), гидрохлорида [2-(дифторметил)-4-пиридил]метанамина (1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (3,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 356.

Пример 408

6-(2,3-диметилфенил)-4-N-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин  
Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (0,13 ммоль), дигидрохлорида 2-(1H-имидазол-4-ил)этанамина (1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (3,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 309.

Пример 409

4-N-[3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)пропил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин  
Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина (0,13 ммоль), 3-(1H-бензимидазол-2-ил)пропан-1-амина (1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (3,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи.

Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup>

Пример 410

6-(2,3-диметилфенил)-4-N-[(1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,14 ммоль), (1-метилбензимидазол-2-ил)метанамина (1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (1,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 359.

Пример 411

6-(2,3-диметилфенил)-4-N-[(2-фенил-1,3-тиазол-5-ил)метил]пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,13 ммоль), гидрохлорида (2-фенилтиазол-5-ил)метанамина (1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (2,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 388.

Пример 412

6-(3-Хлор-2-метилфенил)-4-N-[2-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амин (0,14 ммоль), гидрохлорида 2-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этанамина (1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (3,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 344.

Пример 413

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-[2-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этил]пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амин (0,13 ммоль), гидрохлорида 2-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)этанамина (1,0 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (3,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ.

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 364.

Пример 414

4-(2-{[2-Амино-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-N,N-диметилбензол-1-сульфонамид

Смесь 4-хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амин (0,14 ммоль), 4-(2-аминоэтил)-N,N-диметилбензолсульфонамида (1,0 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (2,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 446.

Пример 415

4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-N,N-диметилбензол-1-сульфонамид

Смесь 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амин (0,13 ммоль), 4-(2-аминоэтил)-N,N-диметилбензолсульфонамида (1,0 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (2,25 экв.) в

н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 466.

Пример 416

5 4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-N,N-диметилбензол-1-сульфонамид

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,15 ммоль), 4-(2-аминоэтил)-N,N-диметилбензолсульфонамида (1,0 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (2,25 экв.) в н-бутаноле (0,3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение ночи. Добавляют метанол, смесь фильтруют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 426.

Пример 417

15 4-N-{1-[(4-Хлорфенил)метил]циклопропил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (47 мг, 0,20 ммоль), гидрохлорида 1-[(4-хлорфенил)метил]циклопропан-1-амин (52 мг, 0,24 ммоль) и триэтиламина (50 мкл, 0,36 ммоль) в н-бутаноле (3 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 379.

Пример 418

4-N-Циклопропил-6-(2,3,4-трихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3,4-трихлорфенил)пиримидин-2-амин (21 мг, 0,050 ммоль), циклопропанамина (25 мкл, 0,36 ммоль) и триэтиламина (25 мкл, 0,18 ммоль) в н-бутаноле (1,5 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 329.

Пример 419

4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-(2,3,4-трихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин

Смесь 4-хлор-6-(2,3,4-трихлорфенил)пиримидин-2-амин (21 мг, 0,050 ммоль), 2-(4-хлорфенил)этан-1-амин (30 мкл, 0,24 ммоль) и триэтиламина (25 мкл, 0,18 ммоль) в н-бутаноле (1,5 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 427.

Пример 420

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилпиримидин-2,4-диамин

Раствор 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин (0,15 ммоль), гидрохлорида d<sub>3</sub>-метанамина (70 мг, 1 ммоль) и триэтиламина (101 мг, 1 ммоль) в н-BuOH (2,0 мл) греют при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 232.

Пример 421

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилпиримидин-2,4-диамин

Раствор 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амин (0,15 ммоль), гидрохлорида d<sub>3</sub>-метанамина (70 мг, 1 ммоль) и триэтиламина (101 мг, 1 ммоль) в н-BuOH (2,0 мл) греют при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают

препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 272.

Пример 422

6-(2-Хлор-3-метилфенил)-4-N-(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилпиримидин-2,4-диамин

5 Раствор 4-хлор-6-(2-хлор-3-метилфенил)пиримидин-2-амина (0,15 ммоль), гидрохлорида d<sub>3</sub>-метанамина (70 мг, 1 ммоль) и триэтиламина (101 мг, 1 ммоль) в n-BuOH (2,0 мл) греют при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ, и получают продукт реакции. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 252.

Пример 423

10 4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-(1H-пиррол-2-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 10 из 6-хлор-4-N-[2-(4-хлорфенил)этил]пиримидин-2,4-диамина и (1-трет-бутоксикарбонилпиррол-2-ил)бороновой кислоты.

Во время обработки трет-бутоксикарбонильную группу удаляют. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 314.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,29-7,33 (м, 5H), 7,27 (с, 2H), 7,10-7,13 (м, 1H), 6,88-6,92 (м, 1H), 6,33-6,37 (м, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,70-3,76 (м, 2H), 2,91-2,96 (м, 2H).

Пример 424

N-(4-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}бутил)-4-метансульфонилбензол-1-сульфонамид

20 Получают согласно общей процедуре 10 из 4-(метилсульфонил)бензолсульфонилхлорида и 4-N-(4-аминобутил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 504. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 8,12-8,17 (м, 2H), 8,06-8,10 (м, 2H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,09-7,14 (м, 1H), 7,05-7,09 (м, 1H), 5,76-5,79 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 2,94-2,99 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,50-1,66 (м, 4H).

Пример 425

4-(2-{[2-Амино-6-(4-фтор-2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид

30 Получают согласно общей процедуре 2 из 4-[2-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]этил]бензолсульфонамида и 4-фтор-2,3-диметилбензолбороновой кислоты.

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 416. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,81-7,85 (м, 2H), 7,44 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,07 (дд, J=8,5, 5,9 Гц, 1H), 6,92 (т, J=8,8 Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,63 (ушс, 2H), 2,99 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,20-2,23 (м, 6H).

Пример 426

35 4-(2-{[2-Амино-6-(3-циано-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 2 из 4-[2-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]этил]бензолсульфонамида и 3-циано-2-метилбензолбороновой кислоты. ЖХМС

40 [M+H]<sup>+</sup> 409. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,80-7,86 (м, 2H), 7,70 (дд, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,37-7,47 (м, 3H), 5,80 (с, 1H), 3,65 (ушс, 2H), 3,00 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H).

Пример 427

45 4-(2-{[2-Амино-6-(5-хлор-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 2 из 4-[2-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]этил]бензолсульфонамида и 5-хлор-2-метилбензолбороновой кислоты. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 418. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,81-7,85 (м, 2H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 2H),

7,21-7,29 (м, 3H), 5,80 (с, 1H), 3,64 (ушс, 2H), 2,99 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 2,28 (с, 3H).

Пример 428

4-(2-{[2-Амино-6-(3,4-дихлор-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид

5 Получают согласно общей процедуре 2 из 4-[2-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]этил]бензолсульфонамида и 3,4-дихлор-2-метилбензолбороновой кислоты.

ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 452. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 7,88 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,81-4,84 (м, 2H), 4,70-4,77 (м, 1H), 3,61-3,69 (м, 2H), 3,01 (с, 2H), 2,41 (с, 3H).

10 Пример 429

6-(3-Хлор-2-метилфенил)-4-N-(проп-2-ин-1-ил)пиримидин-2,4-диамин

15 Получают согласно общей процедуре 7 из пропаргиламина и 4-хлор-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 273. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,40-7,43 (м, 1H), 7,21 (с, 2H), 5,85-5,88 (м, 1H), 4,13-4,18 (м, 2H), 2,59 (с, 1H), 2,33 (с, 3H).

Пример 430

6-(4-Фтор-2,3-диметилфенил)-4-N-[2-(4-метансульфонилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин

20 Получают согласно общей процедуре 2 из 6-хлор-4-N-[2-(4-метилсульфонилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамина и 4-фтор-2,3-диметилбензолбороновой кислоты. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 415. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,88 (с, 2H), 7,53-7,58 (м, 2H), 7,06-7,11 (м, 1H), 6,91-6,97 (м, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,64-3,72 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,02-3,08 (м, 2H), 2,22-2,25 (м, 6H).

25 Пример 431

6-(3,4-Дихлор-2-метилфенил)-4-N-[2-(4-метансульфонилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин

30 Получают согласно общей процедуре 2 из 6-хлор-4-N-[2-(4-метилсульфонилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамина и 3,4-дихлор-2-метилбензолбороновой кислоты. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 451. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,89 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,57 (с, 2H), 7,43-7,46 (м, 1H), 7,17-7,21 (м, 1H), 5,78 (с, 1H), 3,63-3,75 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,03-3,08 (м, 2H), 2,39 (с, 3H).

Пример 432

35 4-(2-{[2-Амино-6-(4-хлор-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид

40 Получают согласно общей процедуре 2 из 4-[2-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]этил]бензолсульфонамида и 4-хлор-2-метилбензолбороновой кислоты. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 418. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,81-7,85 (м, 2H), 7,42-7,46 (м, 2H), 7,27-7,28 (м, 1H), 7,23 (д, J=1,3 Гц, 2H), 5,78 (с, 1H), 3,63 (ушс, 2H), 2,99 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,30 (д, J=0,8 Гц, 3H).

Пример 433

45 4-(2-{[2-Амино-6-(2-хлор-4-фторфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 2 из 4-[2-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]этил]бензолсульфонамида и 2-хлор-4-фторбензолбороновой кислоты. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 422.

## Пример 434

4-(2-{[2-Амино-6-(2,3,4-трифторфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 2 из 4-[2-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]этил]бензолсульфонамида и 2,3,4-трифторбензолбороновой кислоты. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 424.

## Пример 435

4-(2-{[2-Амино-6-(4-фтор-3-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 2 из 4-[2-[(2-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино]этил]бензолсульфонамида и 4-фтор-3-метилбензолбороновой кислоты. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 402. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,80-7,85 (м, 2H), 7,67-7,72 (м, 1H), 7,59-7,65 (м, 1H), 7,41-7,46 (м, 2H), 7,07 (дд, J=9,6, 8,6 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,64 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,99 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,31 (д, J=2,0 Гц, 3H).

## Пример 436

4-N-Циклопропил-6-(4-фтор-2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из 6-хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамина и 4-фтор-2,3-диметилбензолбороновой кислоты. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 273. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,08-7,15 (м, 1H), 6,90-6,98 (м, 1H), 5,90-6,07 (м, 1H), 2,53-2,66 (м, 1H), 2,21-2,26 (м, 6H), 0,78 (дд, J=7,1, 2,0 Гц, 2H), 0,54 (дд, J=3,7, 1,9 Гц, 2H).

## Пример 437

3-[2-Амино-6-(циклопропиламино)пиримидин-4-ил]-2-метилбензонитрил

Получают согласно общей процедуре 2 из 6-хлор-4-N-циклопропилпиримидин-2,4-диамина и 3-циано-2-метилбензолбороновой кислоты. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 266. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,73-7,77 (м, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,42-7,48 (м, 1H), 5,91-6,17 (м, 1H), 2,59-2,70 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 0,81 (д, J=4,8 Гц, 2H), 0,54-0,59 (м, 2H).

## Пример 438

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-(проп-2-ин-1-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 4-хлор-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-амина и пропаргиламина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 293.

## Пример 439

4-(2-{[2-Амино-6-(4-фтор-2,5-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 9 из 4-хлор-6-(4-фтор-2,5-диметилфенил)пиримидин-2-амина и хлорида 2-(4-сульфамоилфенил)этиламмония. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 416.

## Пример 440

4-N-[2-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)этил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина и хлорида 2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ий-4-ил)этиламмония. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 337. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,34 (с, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,18 (дд, J=1,0, 0,5 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,70 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,83 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,39 (с, 6H), 2,35 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

## Пример 441



4-N-{2-[(6-Хлорпиридазин-3-ил)амино]этил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 12 из 4-N-(2-аминоэтил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина и 3,6-дихлорпиридазина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 370.

Пример 442

2-[(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)амино]пиридин-4-карбонитрил

Получают согласно общей процедуре 12 из 4-N-(2-аминоэтил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина и 2-хлорпиридин-4-карбонитрила. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 360.

Пример 443

6-[(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)амино]пиридин-3-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 12 из 4-N-(2-аминоэтил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина и 6-хлорпиридин-3-сульфонамида. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 414.

Пример 444

1-N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)амино]бензол-1,4-дисульфенамид

Получают согласно общей процедуре 10 из 4-N-(2-аминопропил)-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамина и 4-(аминосульфенил)бензолсульфонилхлорида. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 491. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 8,04-8,08 (м, 2H), 7,98-8,02 (м, 2H), 7,28 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,16-7,22 (м, 1H), 7,15 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 3,48 (д, J=1,5 Гц, 2H), 2,98 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,78 (т, J=6,8 Гц, 2H).

Пример 445

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-[2-(4-метансульфонилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин  
Получают согласно общей процедуре 2 из 6-хлор-4-N-[2-(4-метилсульфонилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамина и 2,3-дихлорбензолбороновой кислоты. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 437. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,90 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,78 (т, J=4,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,49 (дд, J=4,9, 0,6 Гц, 2H), 6,08 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,06-3,11 (м, 5H).

Пример 446

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[1-(1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил]пиримидин-2,4-диамин  
Получают согласно общей процедуре 9 из 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина и 1-пиразол-1-илпропан-2-амина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 323. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,12 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-7,08 (м, 1H), 6,30 (т, J=2,3 Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 4,65-4,75 (м, 1H), 4,34-4,41 (м, 1H), 4,23 (дд, J=14,1, 6,3 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,16 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 447

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-{2-[(3-метоксифенил)амино]этил}пиримидин-2,4-диамин  
Получают согласно общей процедуре 9 из 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина и N<sup>1</sup>-(3-метоксифенил)этан-1,2-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 364. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 7,18-7,26 (м, 1H), 7,01-7,07 (м, 1H), 6,96-7,00 (м, 1H), 6,95 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 3,82 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,48 (ушс, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,10 (с, 3H).

Пример 448

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-{2-[(3-фтор-4-метилфенил)амино]этил}пиримидин-2,4-

диамин

Стадия 1. В сосуд загружают 2-фтор-4-иод-1-метилбензол (240 мг, 1,0 ммоль), этан-1,2-диамин (0,20 мл, 3,0 ммоль), CuCl (9,9 мг, 0,10 ммоль) и KOH (110 мг, 2,0 ммоль). Затем сосуд продувают азотом и герметично закрывают. Смесь перемешивают при r.t. в течение 16 час, после чего смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические фазы сушат, концентрируют и очищают колоночной хроматографией, и получают N'-(3-фтор-4-метилфенил)этан-1,2-диамин.

Стадия 2. Смесь 6-(2,3-диметилфенил)-4-хлорпиримидин-2-амин (30 мг, 0,13 ммоль), N'-(3-фтор-4-метилфенил)этан-1,2-диамина (20 мг, 0,12 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,040 мл, 0,23 ммоль) в 2-пропанол (0,50 мл) греют в герметично закрытой пробирке при 150°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Затем реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 366. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,33-7,37 (м, 1H), 7,21-7,27 (м, 1H), 7,15-7,18 (м, 1H), 6,93-6,99 (м, 1H), 6,38-6,45 (м, 2H), 5,99 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,39 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,11 (д, J=1,5 Гц, 3H).

Пример 449

4-N-{2-[(3,4-Дихлорфенил)амино]этил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин  
Получают согласно общей процедуре 9 из 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин и N'-(3,4-дихлорфенил)этан-1,2-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 402. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,33-7,37 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,18 (м, 2H), 6,76 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 5,97 (с, 3H), 3,69-3,73 (м, 2H), 3,37-3,42 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).

Пример 450

4-N-{2-[(5-Хлорпиримидин-2-ил)амино]этил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин и N'-(5-хлор-2-пиридил)этан-1,2-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 369. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> м.д. 7,61-7,69 (м, 2H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,10-7,22 (м, 3H), 6,17 (ушс, 1H), 3,71 (ушс, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

Пример 451

4-N-{2-[(5-Бромпиримидин-2-ил)амино]этил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 9 из 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин и N'-(5-бром-2-пиридил)этан-1,2-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 413. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 8,07 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=9,3, 2,3 Гц, 2H), 7,33-7,37 (м, 2H), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15-7,19 (м, 1H), 6,90 (дд, J=9,5, 0,6 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,77-3,82 (м, 2H), 3,64-3,69 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

Пример 452

4-[(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)амино]бензол-1-сульфонамид

Получают согласно общей процедуре 9 из 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амин и 4-(2-аминоэтиламино)бензолсульфонамида. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 413. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 7,64 (д, J=9,1 Гц, 2H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,15-7,19 (м, 1H), 6,70 (д, J=9,1 Гц, 2H), 6,00 (с, 1H), 3,72-3,77 (м, 2H), 3,45-3,50 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

## Пример 453

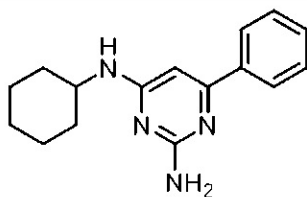
4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-(диметил-1,2-оксазол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин

Получают согласно общей процедуре 2 из 6-хлор-4-N-[2-(4-хлорфенил)этил] пиримидин-2,4-диамина и (3,5-диметилизоксазол-4-ил)бороновой кислоты. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 344.

## Пример 454

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-{2-[(пиридин-3-ил)амино]этил}пиримидин-2,4-диамин

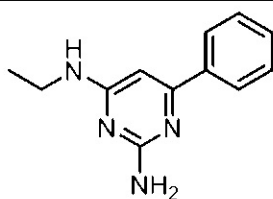
Получают согласно общей процедуре 9 из 4-хлор-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2-амина и N<sup>1</sup>-(3-пиридил)этан-1,2-диамина. ЖХМС [M+H]<sup>+</sup> 335. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>H</sub> м.д. 8,10-8,12 (м, 1H), 7,97-8,00 (м, 1H), 7,72-7,80 (м, 2H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,22-7,27 (м, 1H), 7,19 (дд, J=1,0, 0,5 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 3,75-3,80 (м, 2H), 3,54 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).



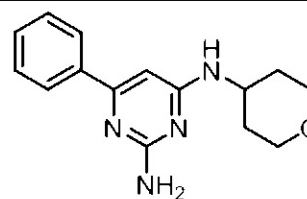
Пример 1



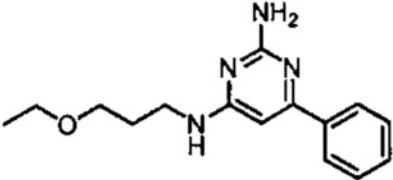
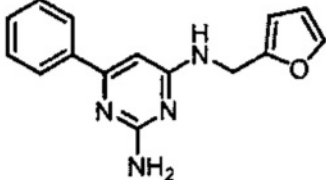
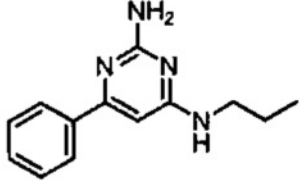
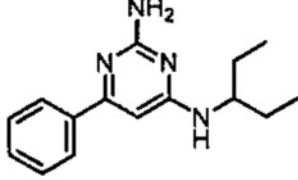
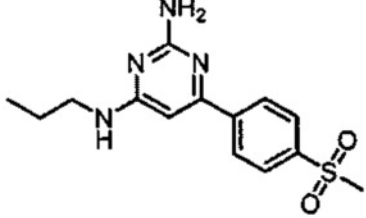
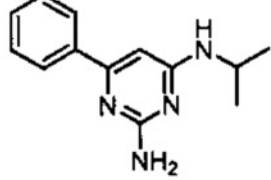
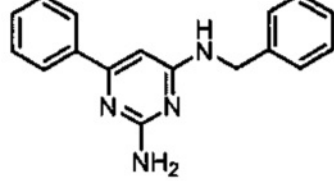
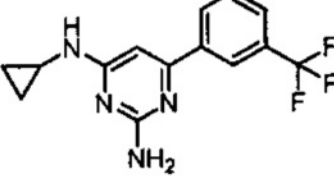
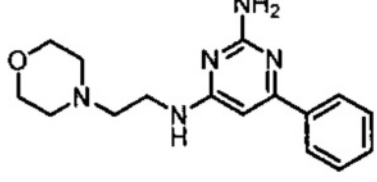
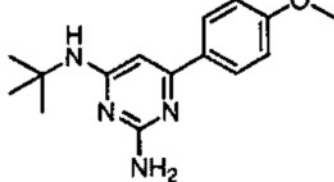
Пример 6



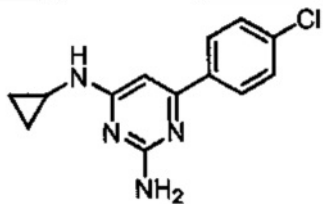
Пример 2



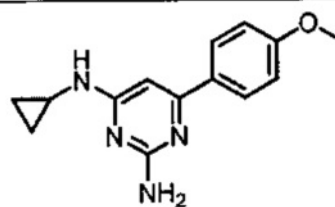
Пример 7

<p>5</p>  <p>Пример 3</p>	 <p>Пример 8</p>
<p>10</p>  <p>Пример 4</p>	 <p>Пример 9</p>
<p>15</p>  <p>Пример 5</p>	 <p>Пример 10</p>
<p>20</p>  <p>Пример 11</p>	 <p>Пример 16</p>
<p>25</p>  <p>Пример 12</p>	 <p>Пример 17</p>

5

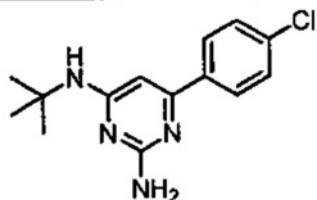


Пример 13

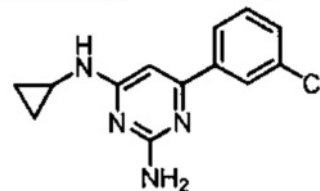


Пример 18

10



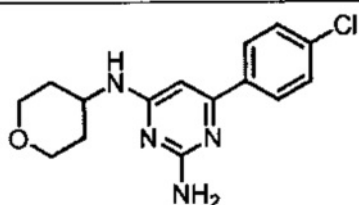
Пример 14



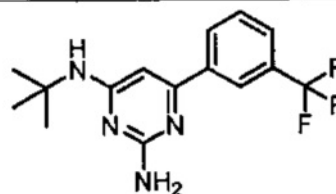
Пример 19

15

20



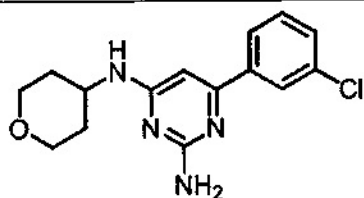
Пример 15



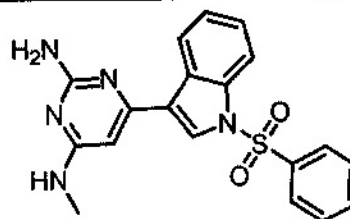
Пример 20

25

30



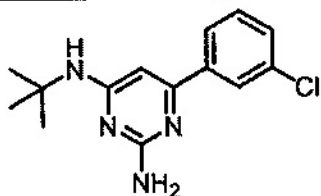
Пример 21



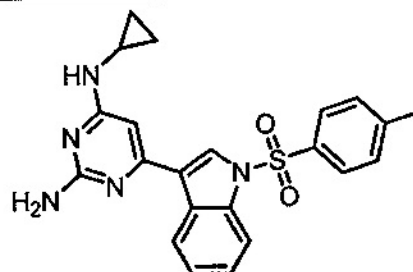
Пример 26

35

40



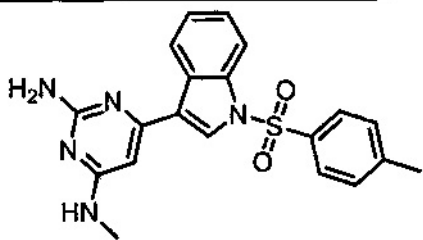
Пример 22



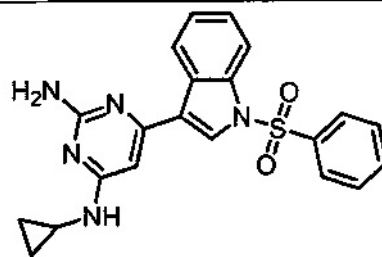
Пример 27

45

5

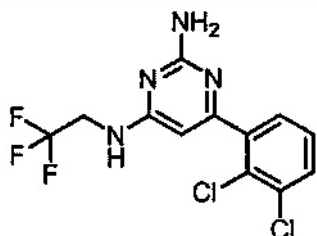


Пример 23

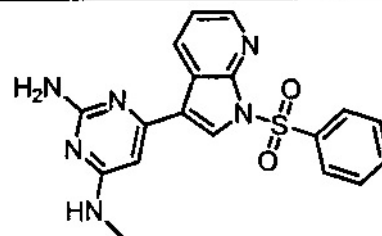


Пример 28

10

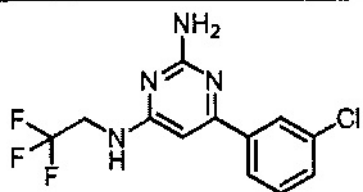


Пример 24

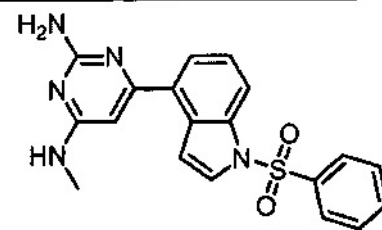


Пример 29

15



Пример 25

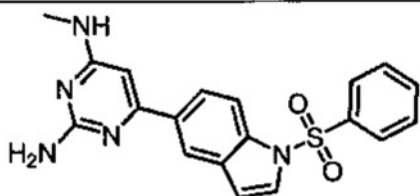


Пример 30

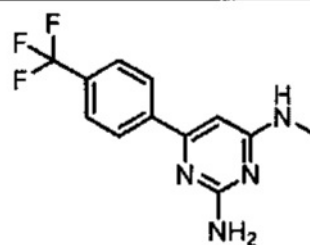
20

25

30

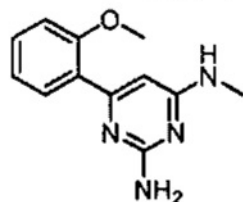


Пример 31

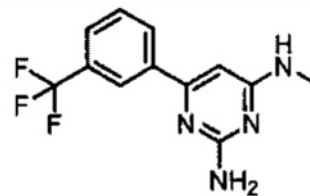


Пример 36

35



Пример 32

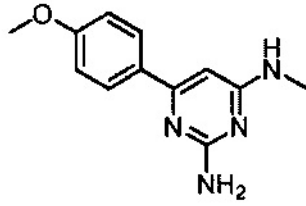


Пример 37

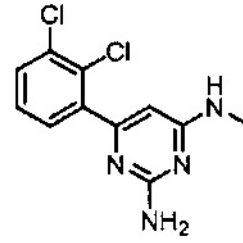
40

45

5

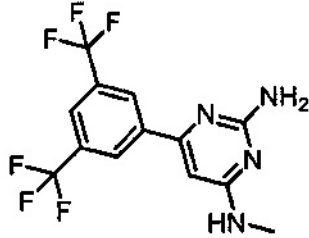


Пример 33

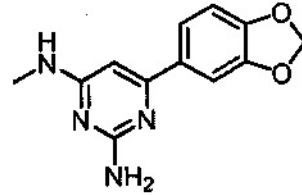


Пример 38

10

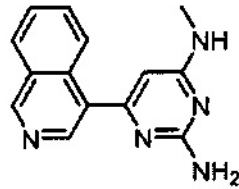


Пример 34

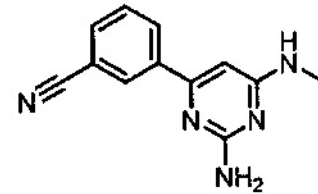


Пример 39

15



Пример 35

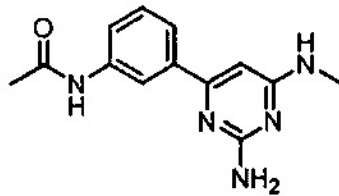


Пример 40

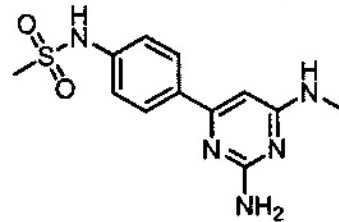
20

25

30



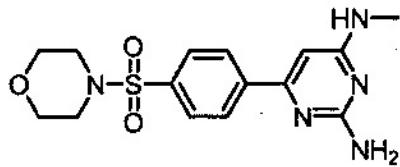
Пример 41



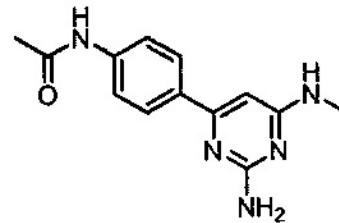
Пример 46

35

40



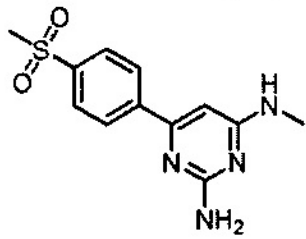
Пример 42



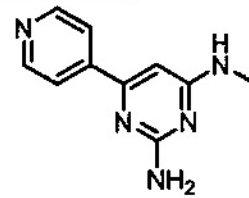
Пример 47

45

5

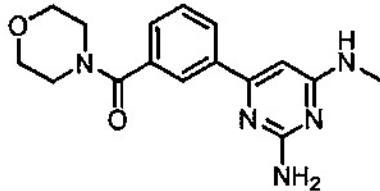


Пример 43

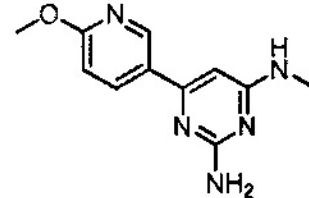


Пример 48

10

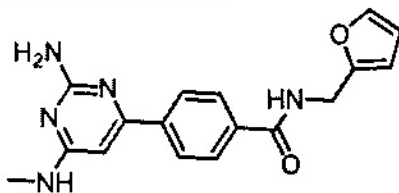


Пример 44

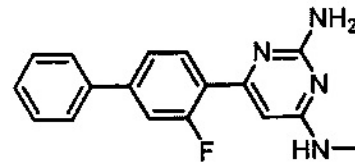


Пример 49

15



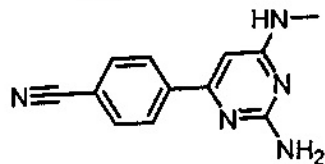
Пример 45



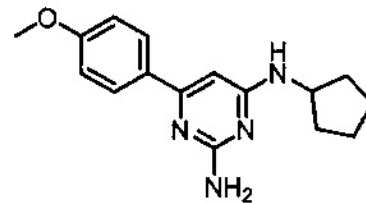
Пример 50

25

30

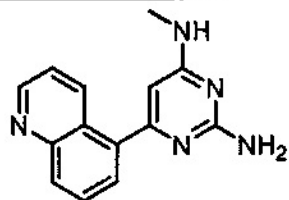


Пример 51

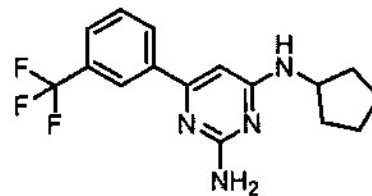


Пример 56

35



Пример 52



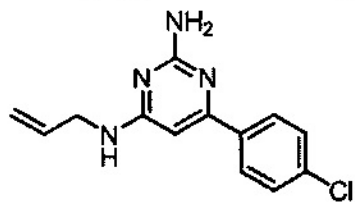
Пример 57

40

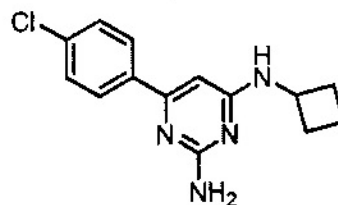
45



5

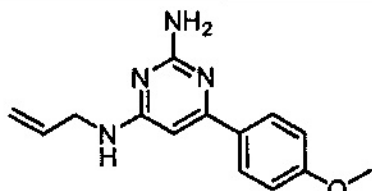


Пример 53

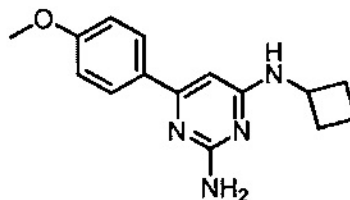


Пример 58

10



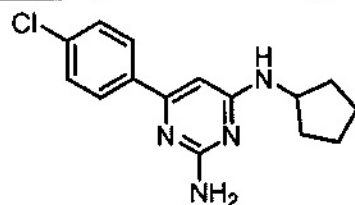
Пример 54



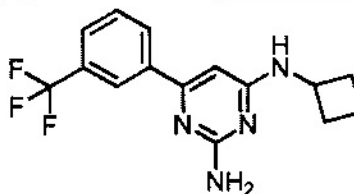
Пример 59

15

20



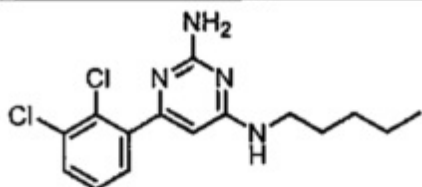
Пример 55



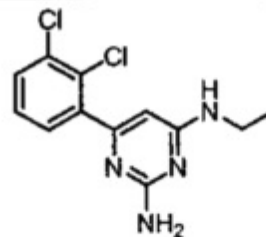
Пример 60

25

30



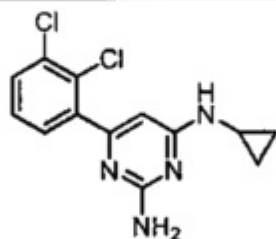
Пример 61



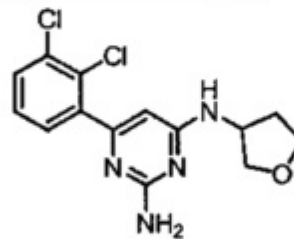
Пример 66

35

40



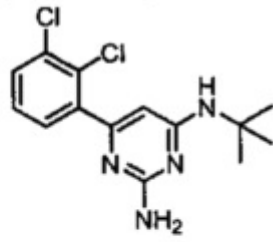
Пример 62



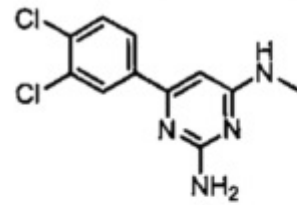
Пример 67

45

5

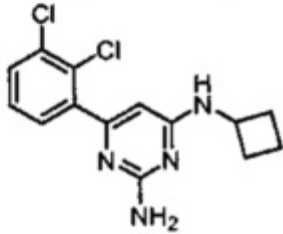


Пример 63

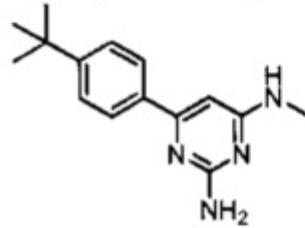


Пример 68

10

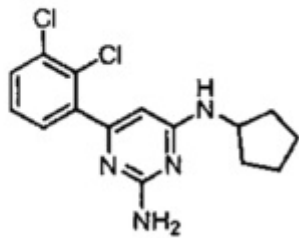


Пример 64

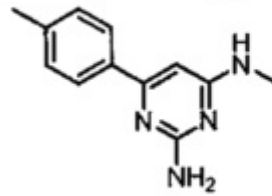


Пример 69

15



Пример 65

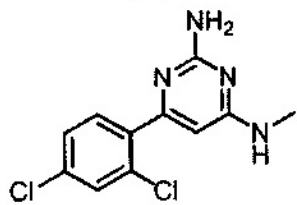


Пример 70

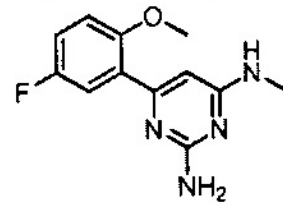
20

25

30

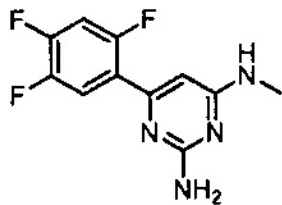


Пример 71

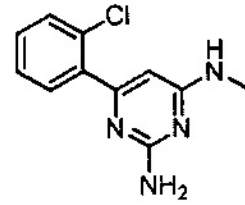


Пример 76

35



Пример 72

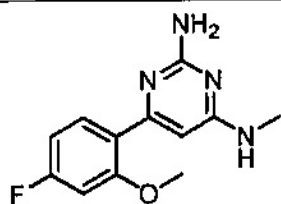


Пример 77

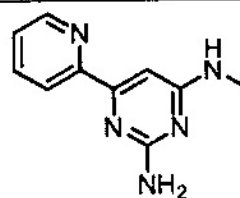
40

45

5

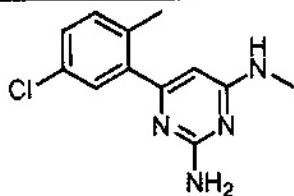


Пример 73

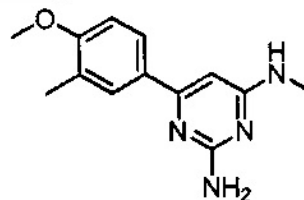


Пример 78

10



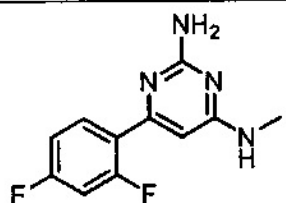
Пример 74



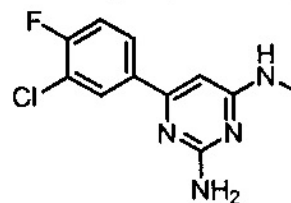
Пример 79

15

20



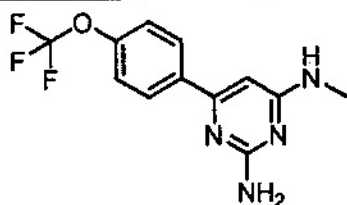
Пример 75



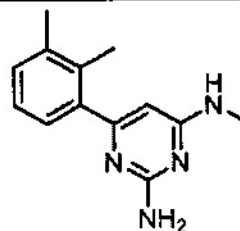
Пример 80

25

30



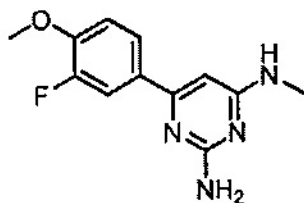
Пример 81



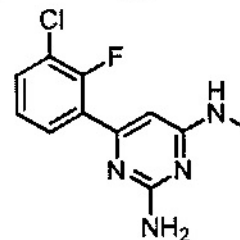
Пример 86

35

40

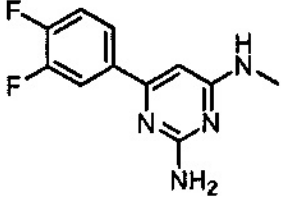
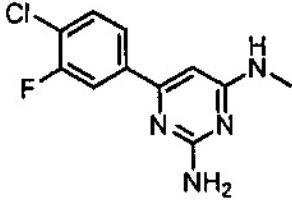
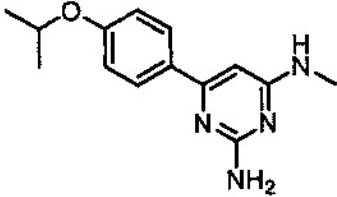
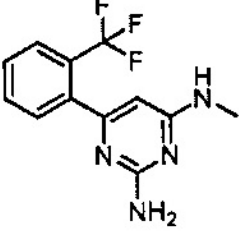
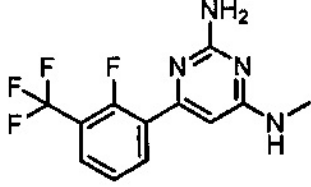
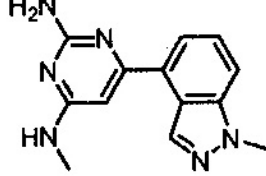


Пример 82



Пример 87

45

<p>5</p>  <p>Пример 83</p>	 <p>Пример 88</p>
<p>10</p>  <p>Пример 84</p>	<p>15</p>  <p>Пример 89</p>
<p>20</p>  <p>Пример 85</p>	<p>25</p>  <p>Пример 90</p>

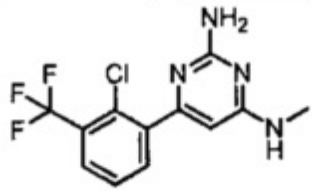
30

35

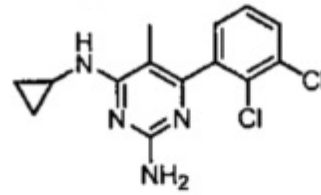
40

45

5

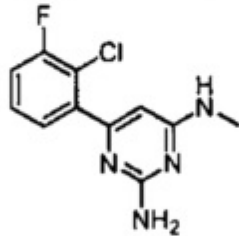


Пример 91

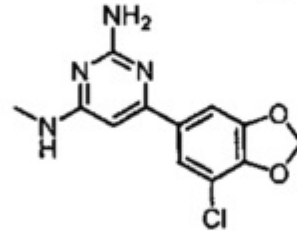


Пример 96

10



Пример 92

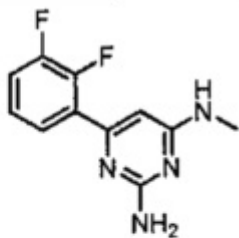


Пример 97

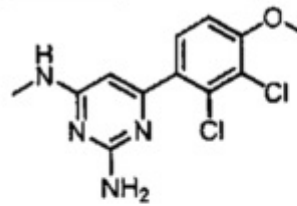
15

20

25



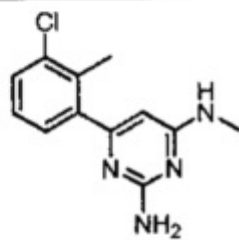
Пример 93



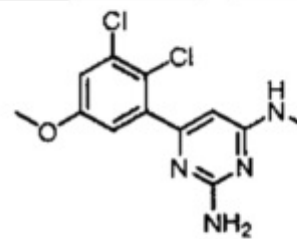
Пример 98

30

35



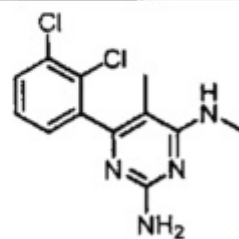
Пример 94



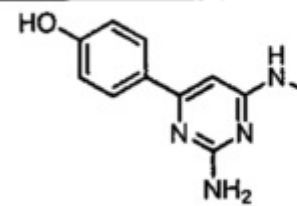
Пример 99

40

45

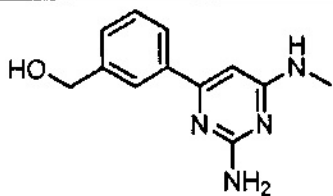


Пример 95

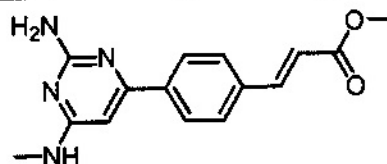


Пример 100

5

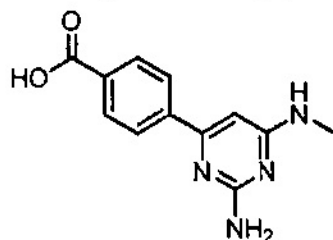


Пример 101

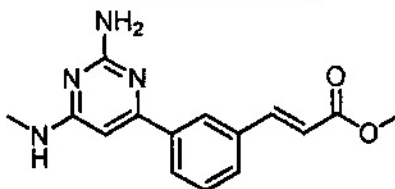


Пример 106

10



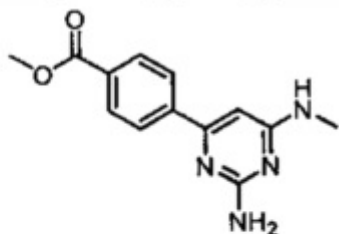
Пример 102



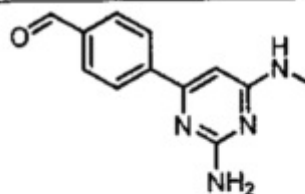
Пример 107

15

20

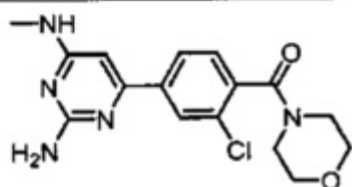


Пример 103

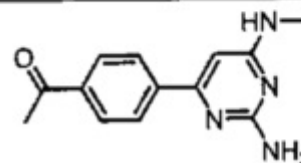


Пример 108

25



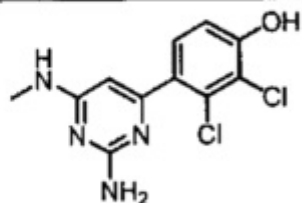
Пример 104



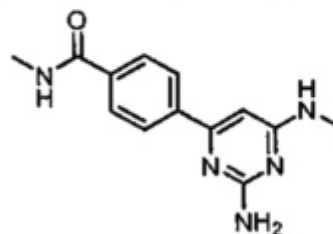
Пример 109

30

35



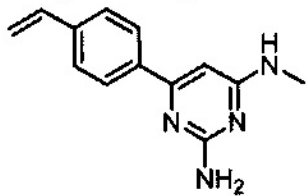
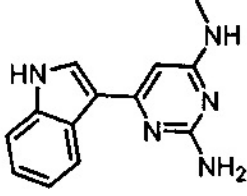
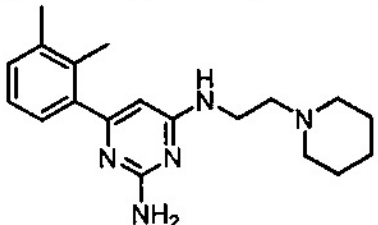
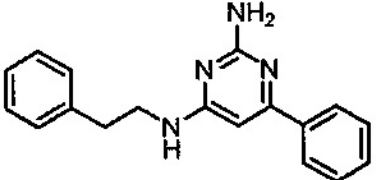
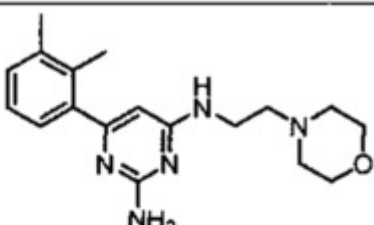
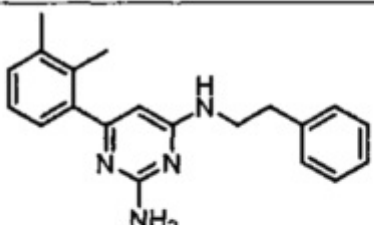
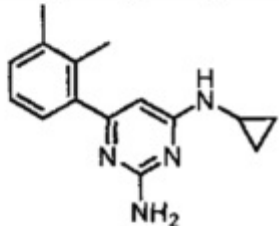
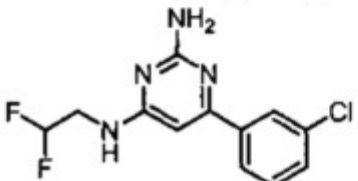
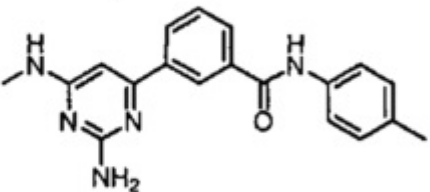
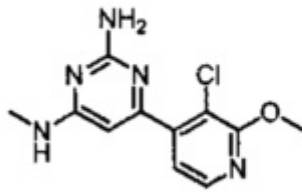
Пример 105



Пример 110

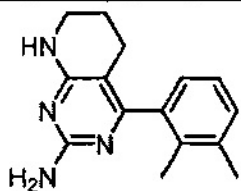
40

45

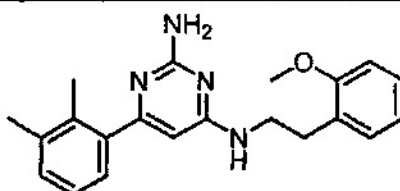
<p>5</p>  <p>Пример 111</p>	 <p>Пример 116</p>
<p>10</p>  <p>Пример 112</p>	 <p>Пример 117</p>
<p>20</p>  <p>Пример 113</p>	 <p>Пример 118</p>
<p>30</p>  <p>Пример 114</p>	 <p>Пример 119</p>
<p>40</p>  <p>Пример 115</p>	 <p>Пример 120</p>

45

5

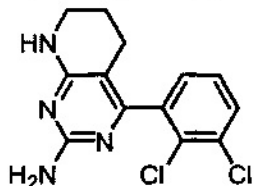


Пример 121

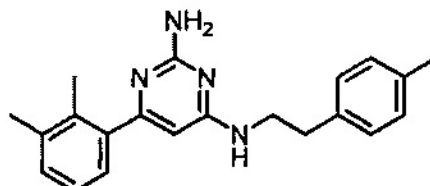


Пример 126

10



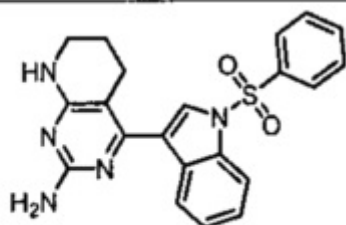
Пример 122



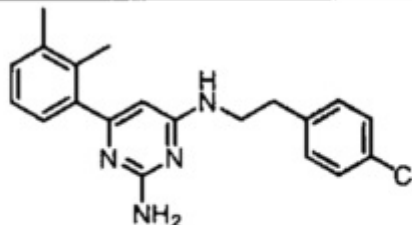
Пример 127

15

20



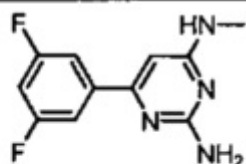
Пример 123



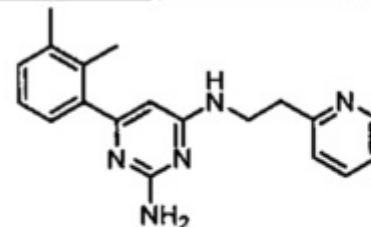
Пример 128

25

30



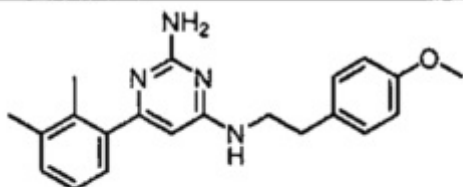
Пример 124



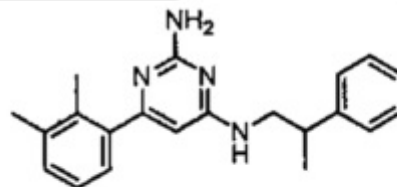
Пример 129

35

40



Пример 125

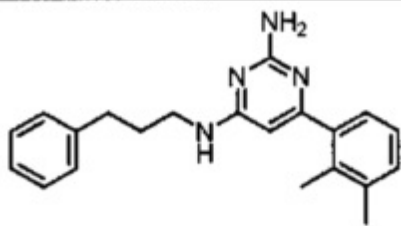


Пример 130

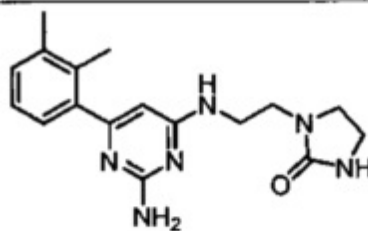
45



5

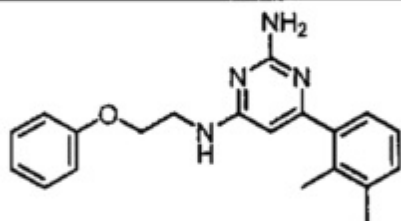


Пример 131

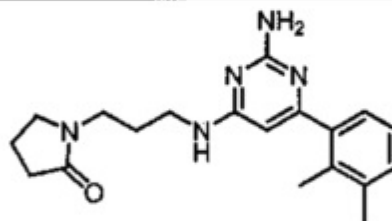


Пример 136

10



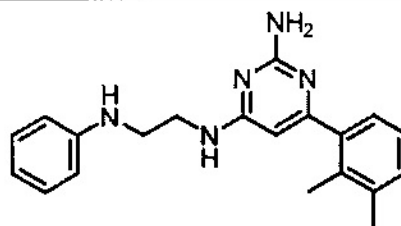
Пример 132



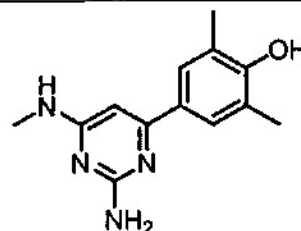
Пример 137

15

20



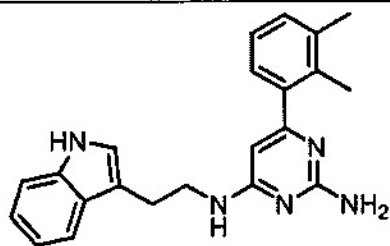
Пример 133



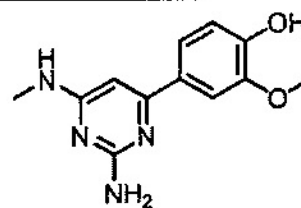
Пример 138

25

30



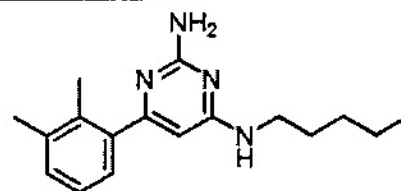
Пример 134



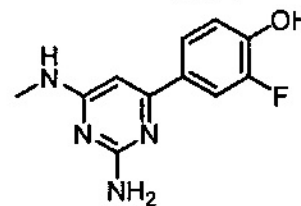
Пример 139

35

40



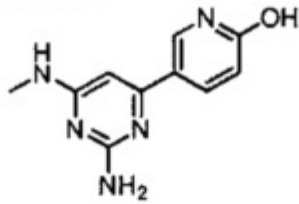
Пример 135



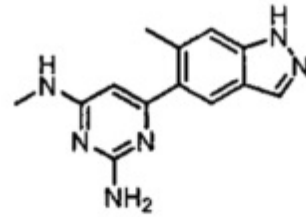
Пример 140

45

5

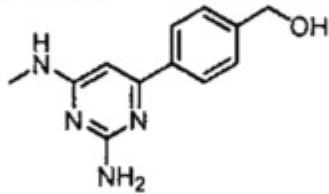


Пример 141

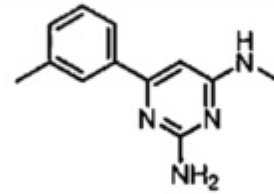


Пример 146

10



Пример 142

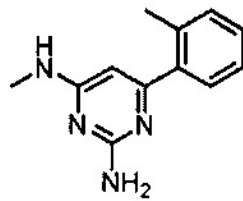


Пример 147

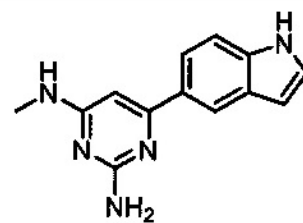
15

20

25

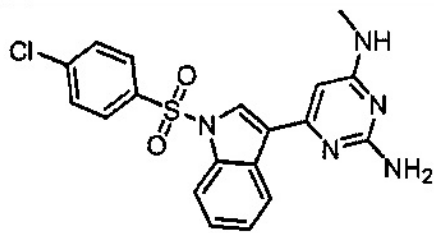


Пример 143

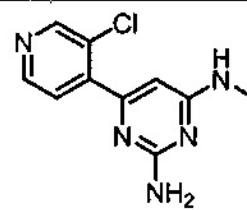


Пример 148

30



Пример 144

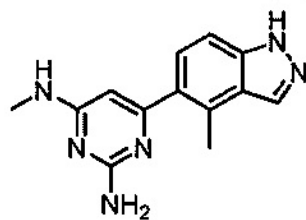


Пример 149

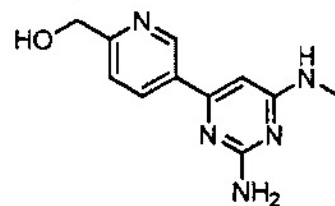
35

40

45

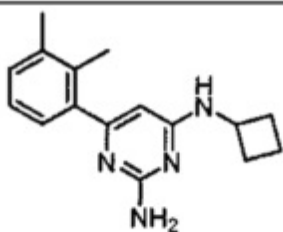


Пример 145

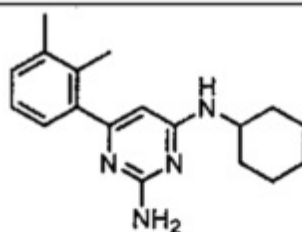


Пример 150

5

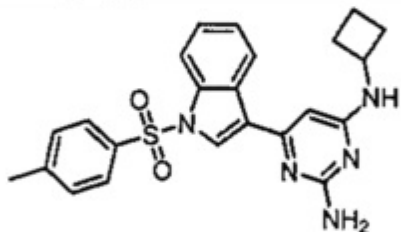


Пример 151

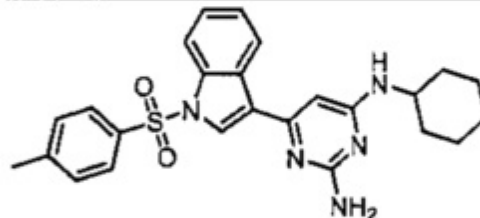


Пример 156

10



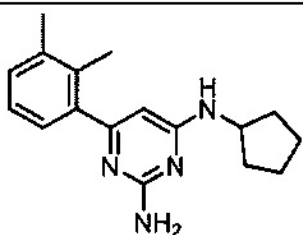
Пример 152



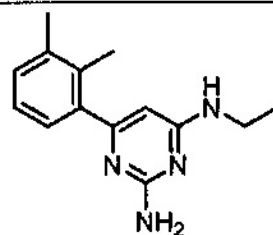
Пример 157

20

25



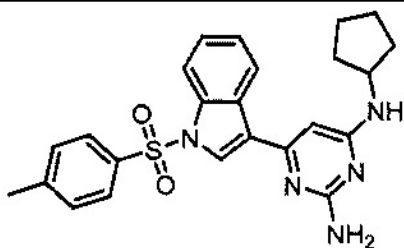
Пример 153



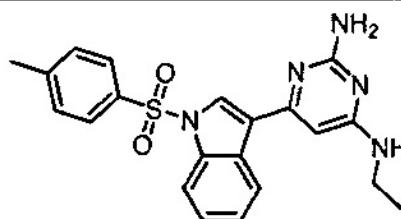
Пример 158

30

35



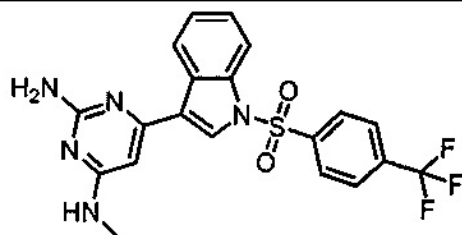
Пример 154



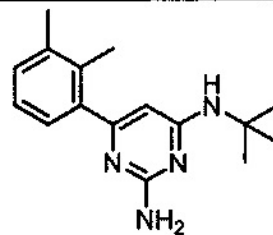
Пример 159

40

45

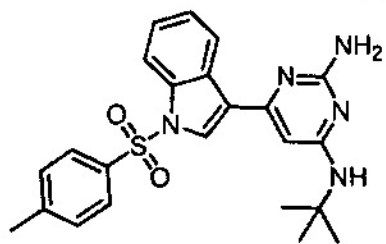


Пример 155

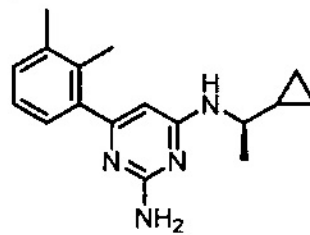


Пример 160

5

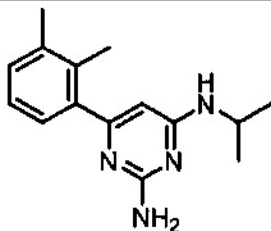


Пример 161

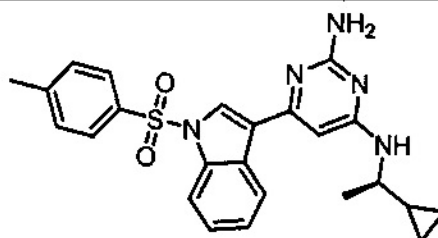


Пример 166

10



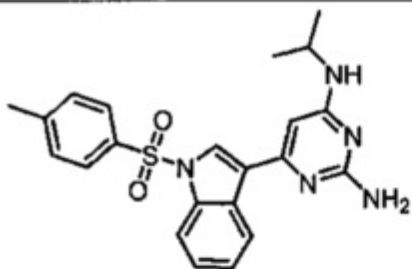
Пример 162



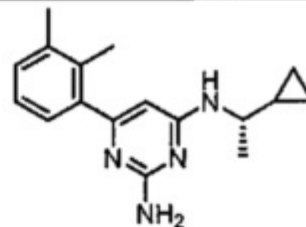
Пример 167

15

20



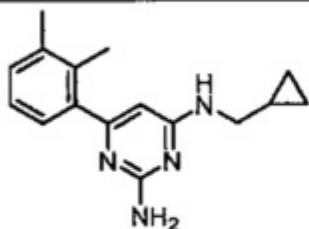
Пример 163



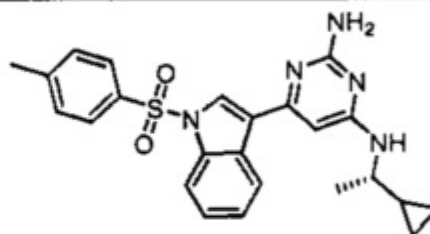
Пример 168

25

30



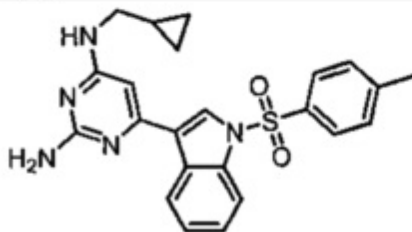
Пример 164



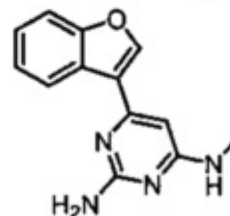
Пример 169

35

40



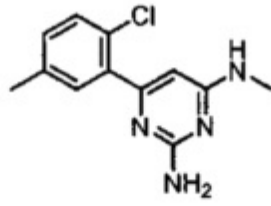
Пример 165



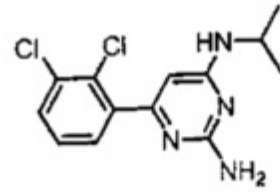
Пример 170

45

5

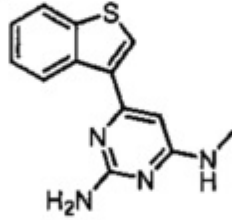


Пример 171

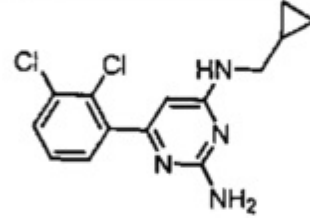


Пример 176

10



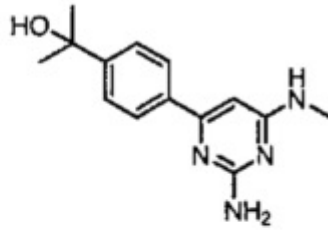
Пример 172



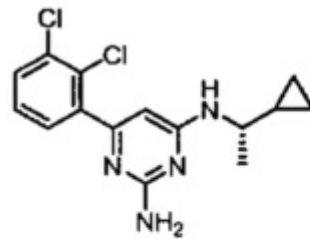
Пример 177

20

25



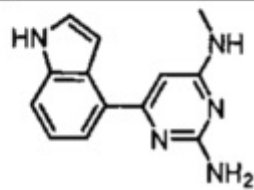
Пример 173



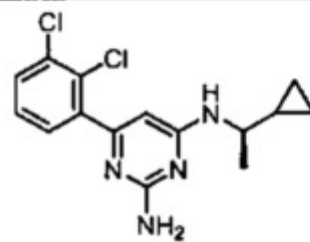
Пример 178

30

35



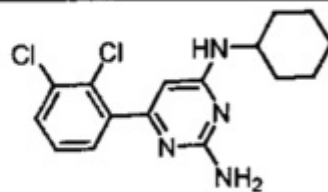
Пример 174



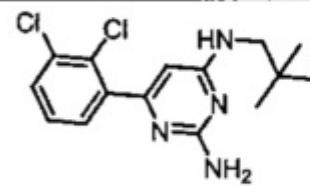
Пример 179

40

45

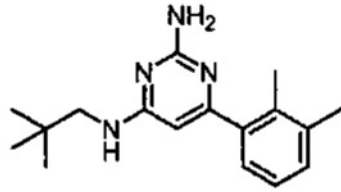


Пример 175

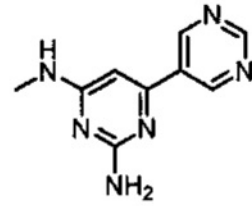


Пример 180

5

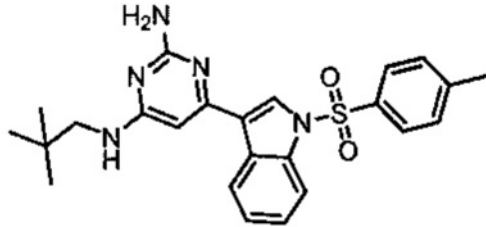


Пример 181

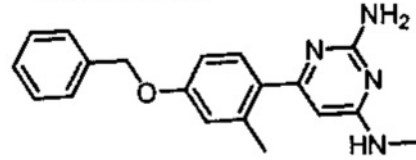


Пример 186

10



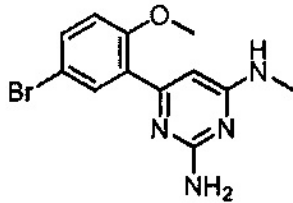
Пример 182



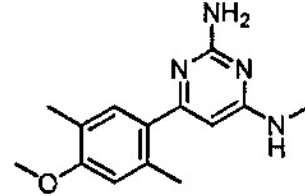
Пример 187

15

20



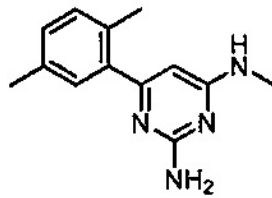
Пример 183



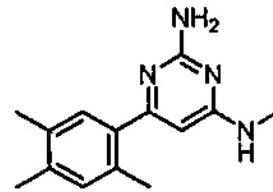
Пример 188

25

30



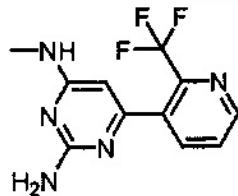
Пример 184



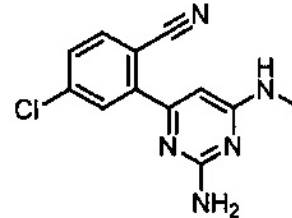
Пример 189

35

40



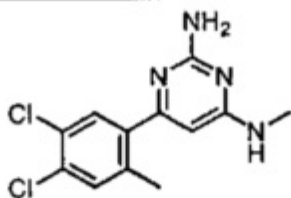
Пример 185



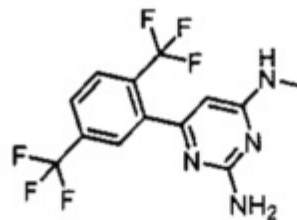
Пример 190

45

5

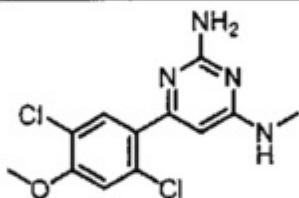


Пример 191

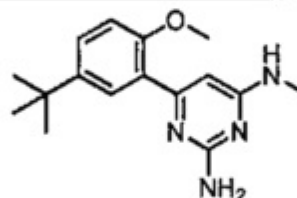


Пример 196

10



Пример 192

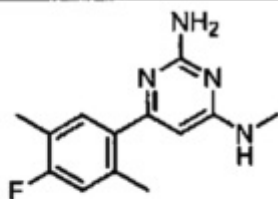


Пример 197

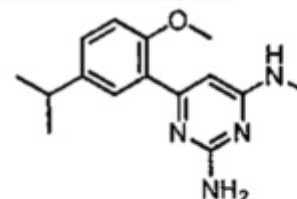
15

20

25



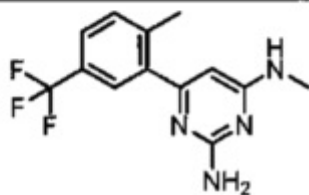
Пример 193



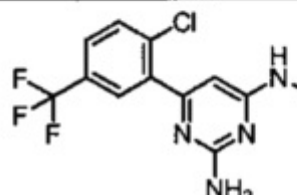
Пример 198

30

35



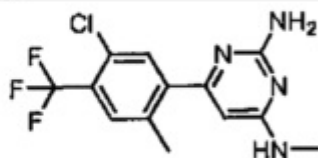
Пример 194



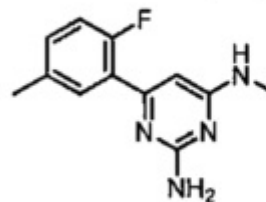
Пример 199

40

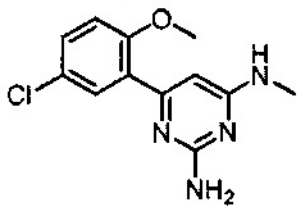
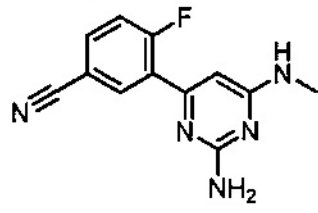
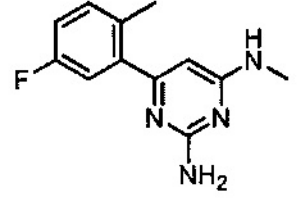
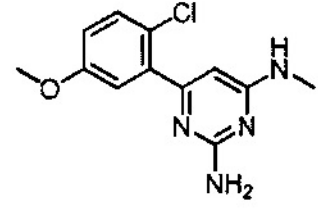
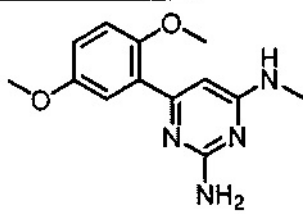
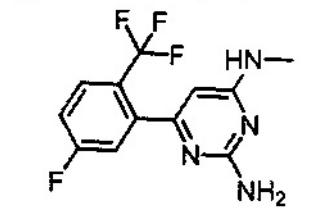
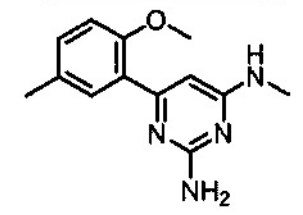
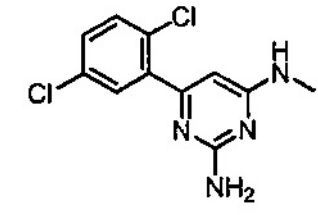
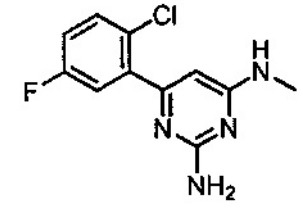
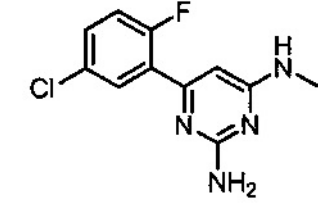
45



Пример 195

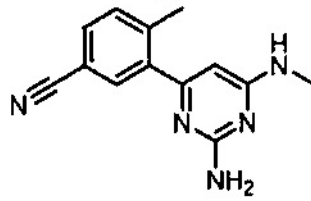


Пример 200

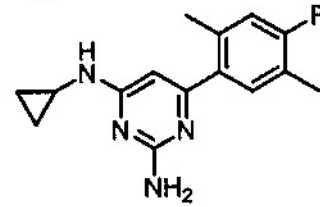
<p>5</p>  <p>Пример 201</p>	 <p>Пример 206</p>
<p>10</p>  <p>Пример 202</p>	<p>15</p>  <p>Пример 207</p>
<p>20</p>  <p>Пример 203</p>	<p>25</p>  <p>Пример 208</p>
<p>30</p>  <p>Пример 204</p>	<p>35</p>  <p>Пример 209</p>
<p>40</p>  <p>Пример 205</p>	<p>45</p>  <p>Пример 210</p>



5

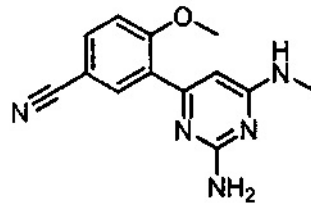


Пример 211

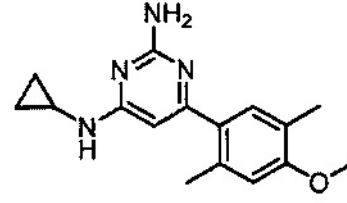


Пример 216

10



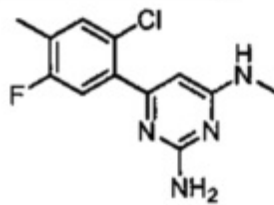
Пример 212



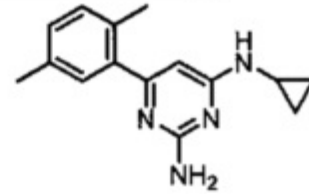
Пример 217

15

20



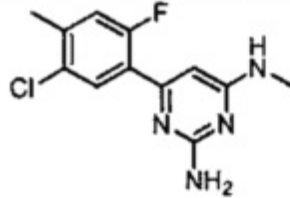
Пример 213



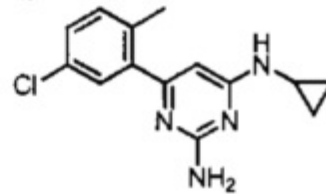
Пример 218

25

30



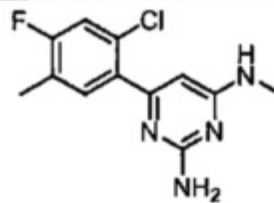
Пример 214



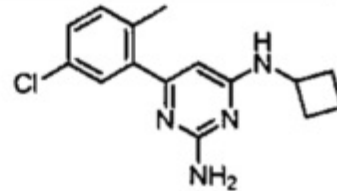
Пример 219

35

40



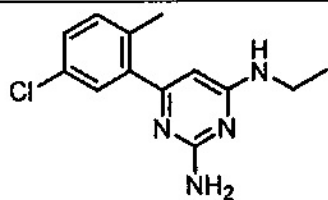
Пример 215



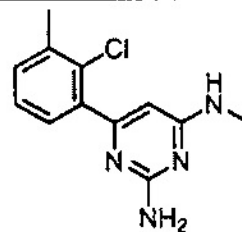
Пример 220

45

5

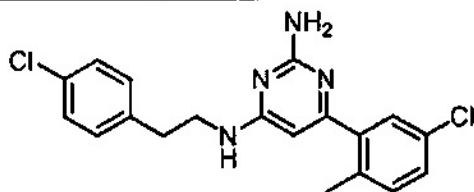


Пример 221

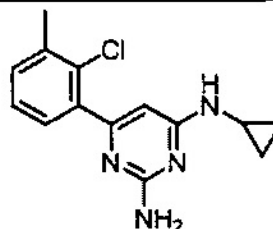


Пример 226

10



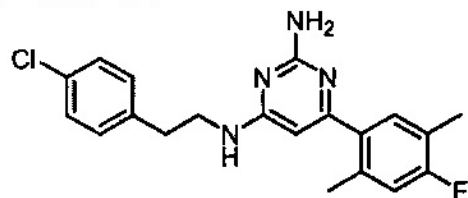
Пример 222



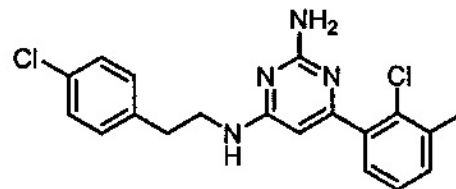
Пример 227

15

20



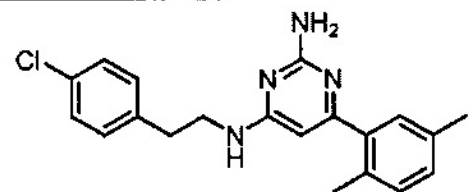
Пример 223



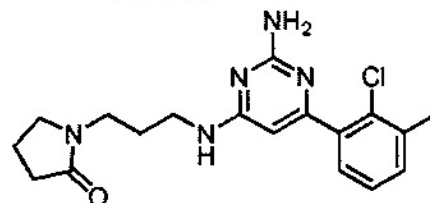
Пример 228

25

30



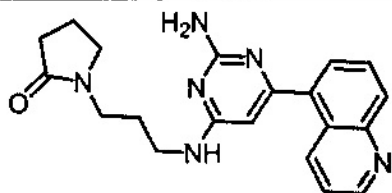
Пример 224



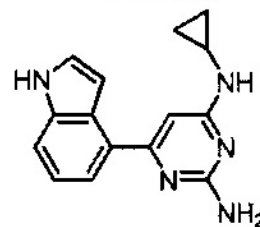
Пример 229

35

40

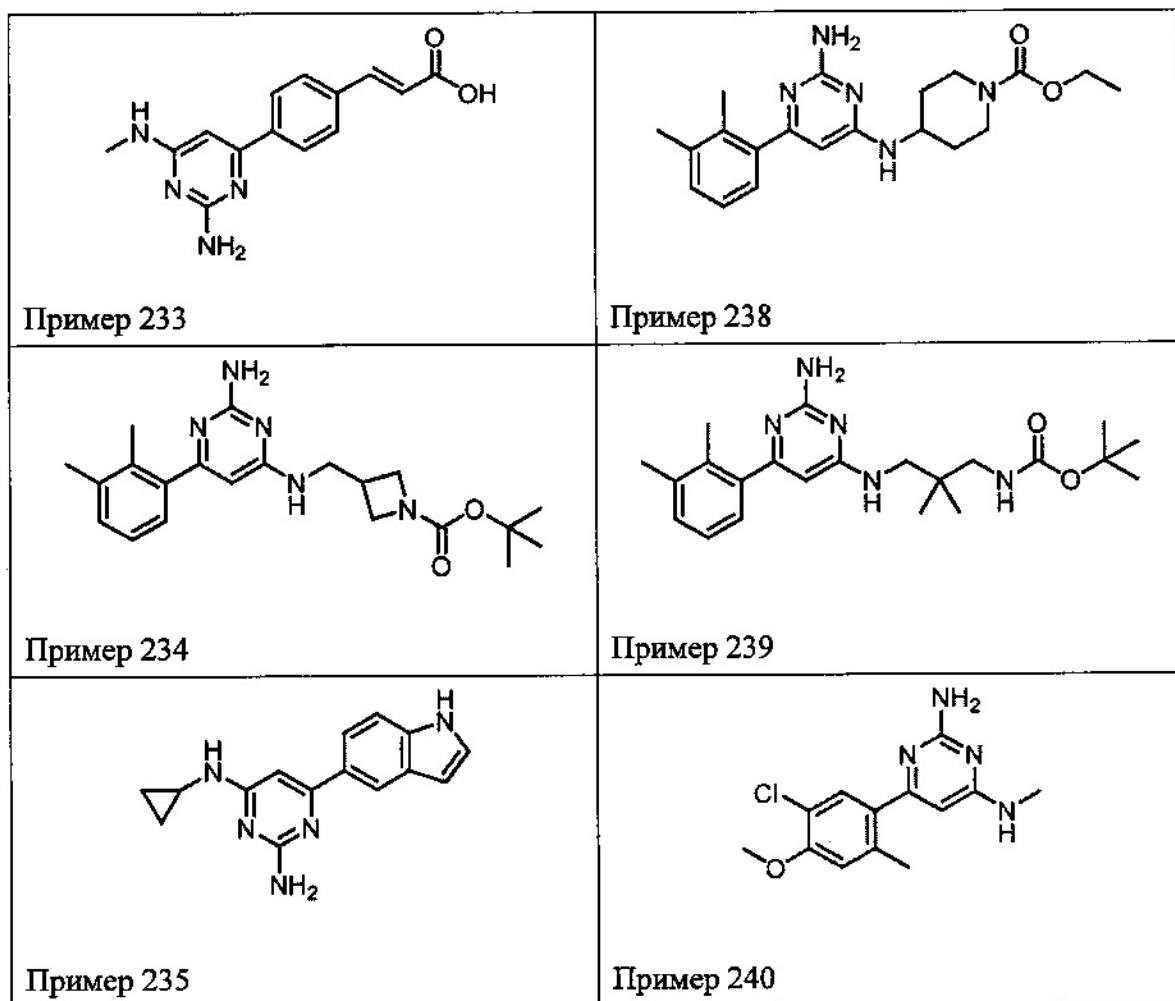
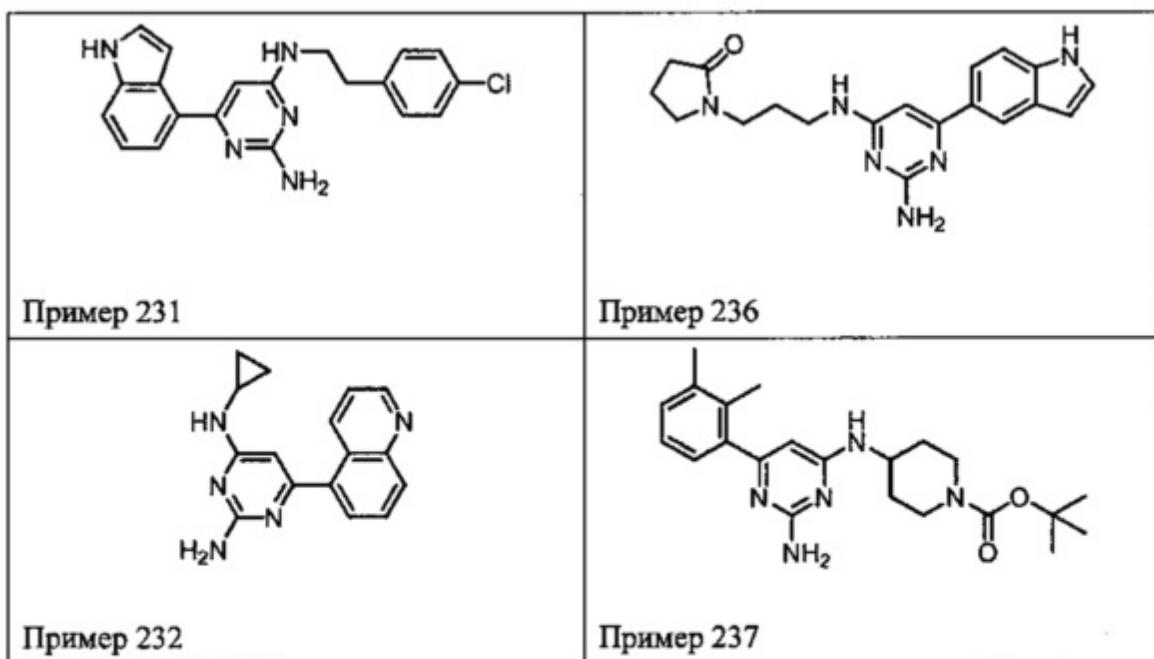


Пример 225

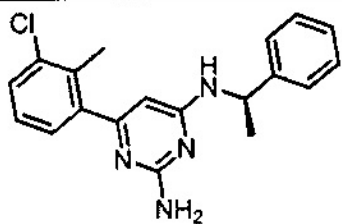


Пример 230

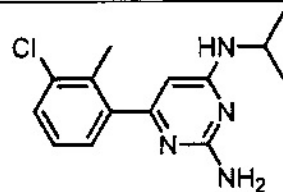
45



5

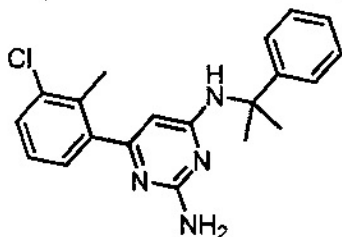


Пример 241

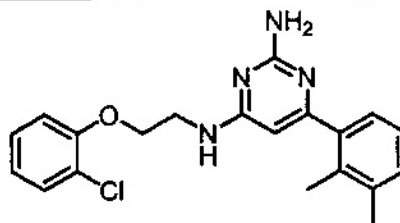


Пример 246

10



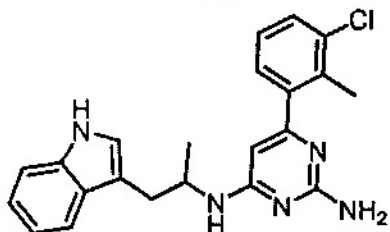
Пример 242



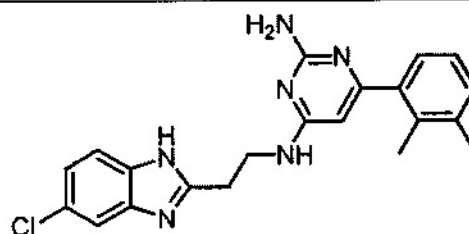
Пример 247

15

20



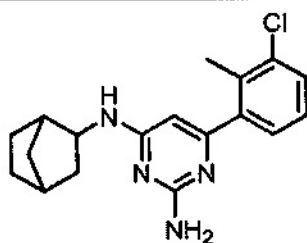
Пример 243



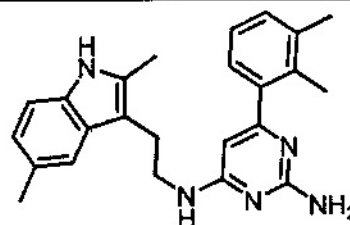
Пример 248

25

30



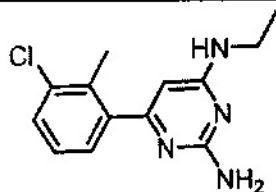
Пример 244



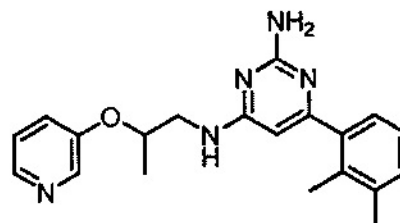
Пример 249

35

40



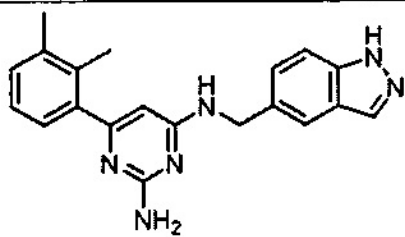
Пример 245



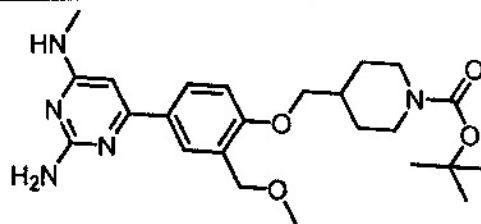
Пример 250

45

5

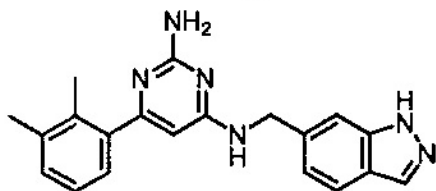


Пример 251

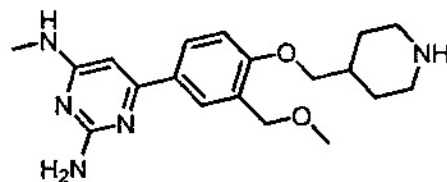


Пример 256

10



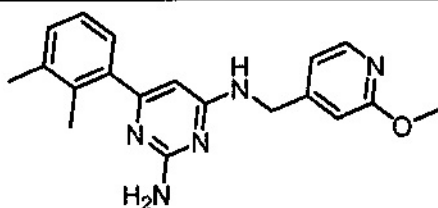
Пример 252



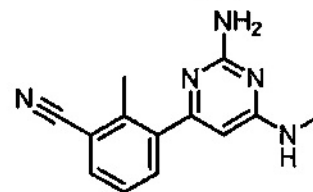
Пример 257

15

20



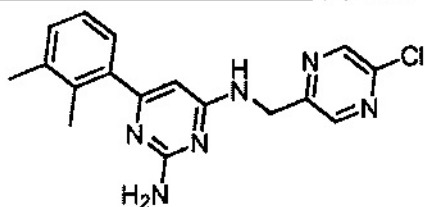
Пример 253



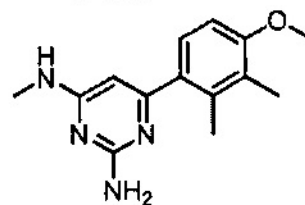
Пример 258

25

30



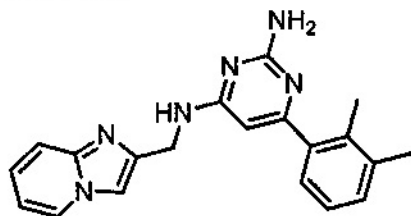
Пример 254



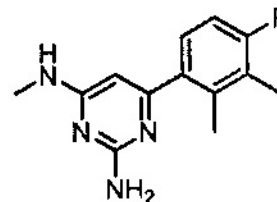
Пример 259

35

40



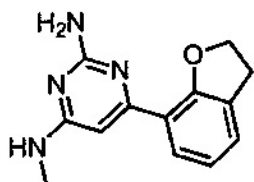
Пример 255



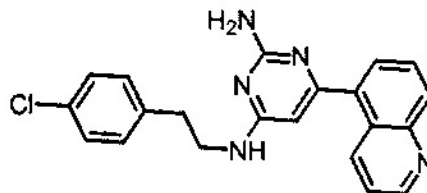
Пример 260

45

5

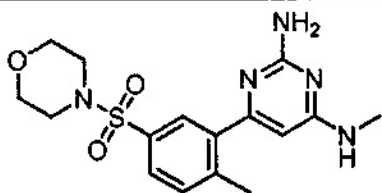


Пример 261

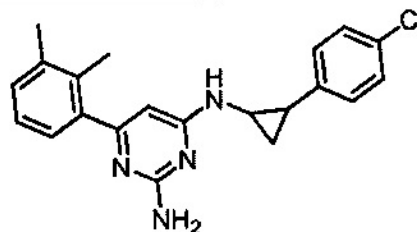


Пример 266

10



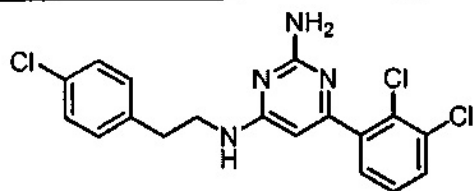
Пример 262



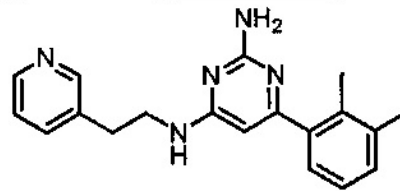
Пример 267

15

20



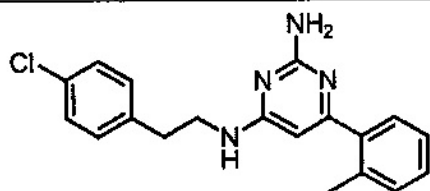
Пример 263



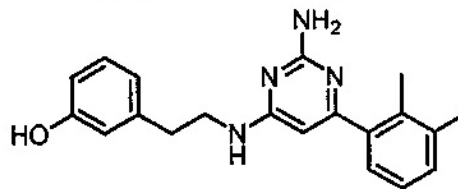
Пример 268

25

30



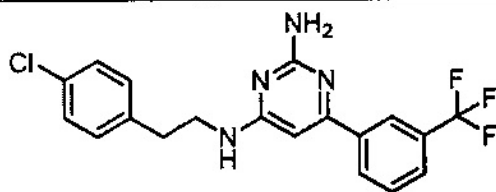
Пример 264



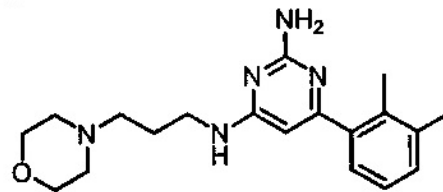
Пример 269

35

40



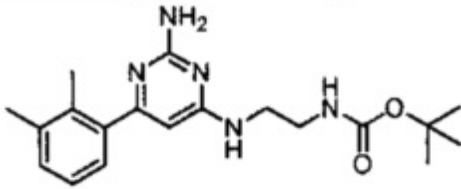
Пример 265



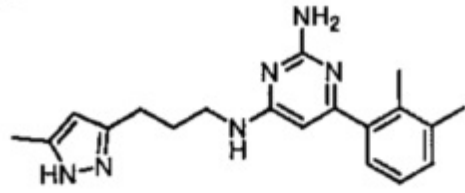
Пример 270

45

5

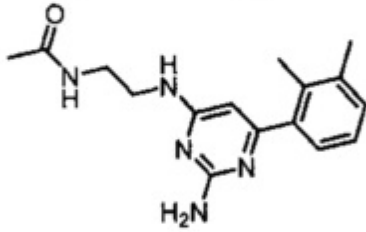


Пример 271



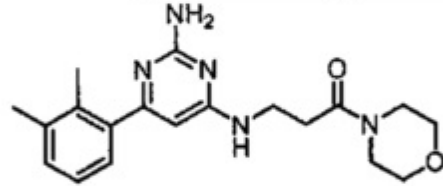
Пример 276

10



Пример 272

15



Пример 277

20

25

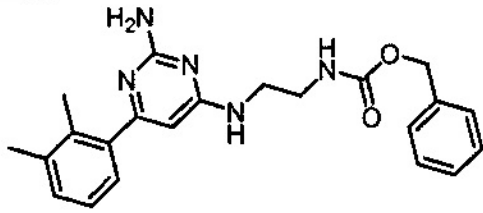
30

35

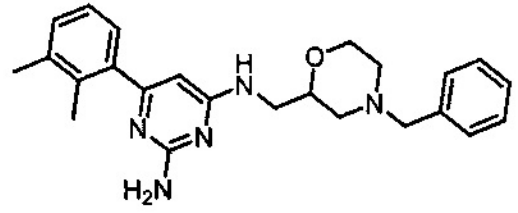
40

45

5

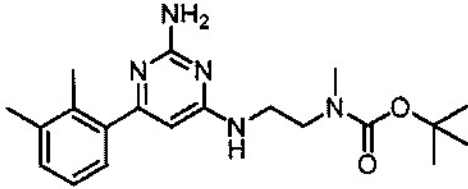


Пример 273

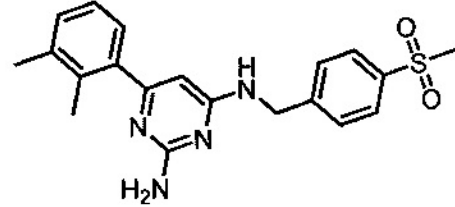


Пример 278

10

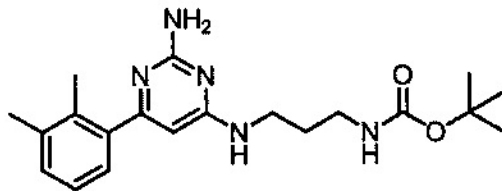


Пример 274

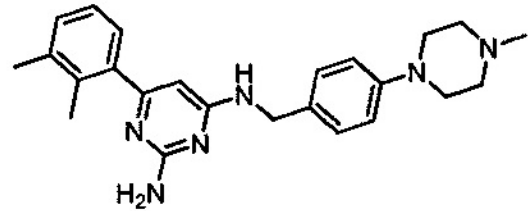


Пример 279

15



Пример 275



Пример 280

20

25

30

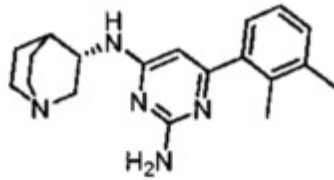
35

40

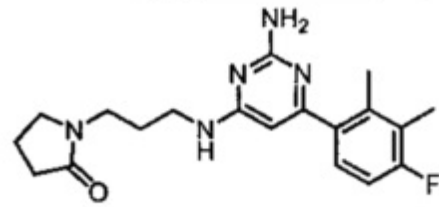
45



5

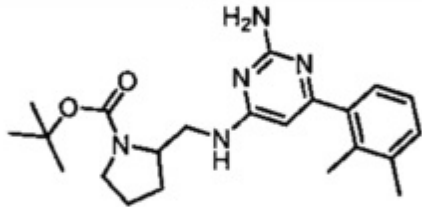


Пример 281

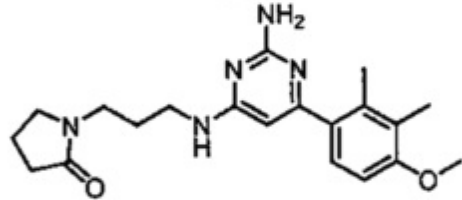


Пример 286

10



Пример 282

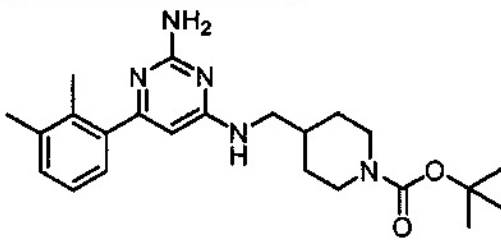


Пример 287

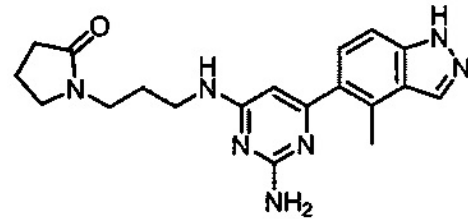
15

20

25



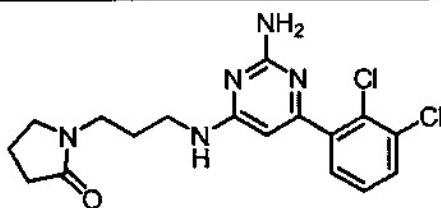
Пример 283



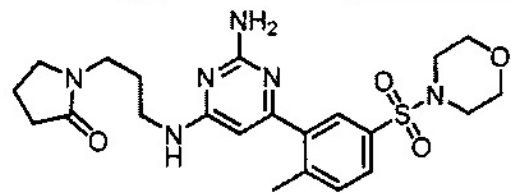
Пример 288

30

35



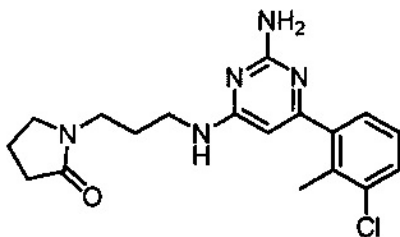
Пример 284



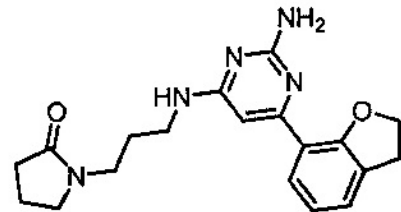
Пример 289

40

45

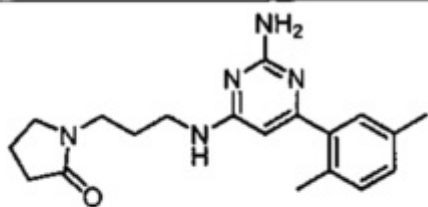


Пример 285

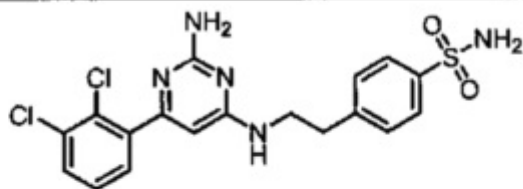


Пример 290

5

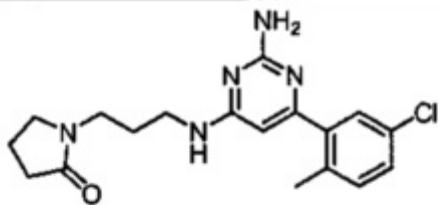


Пример 291

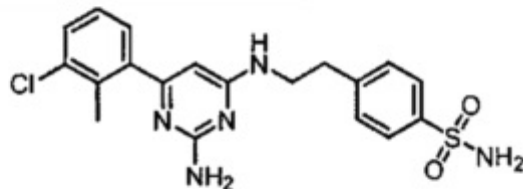


Пример 296

10



Пример 292

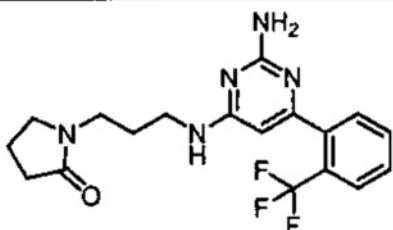


Пример 297

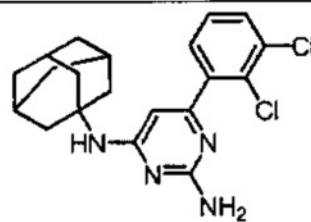
15

20

25



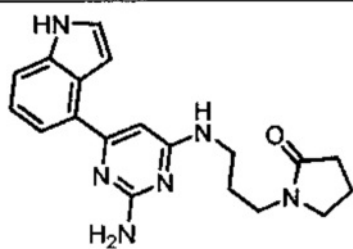
Пример 293



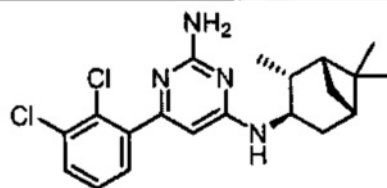
Пример 298

30

35



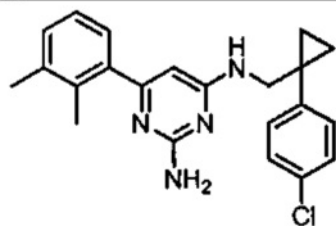
Пример 294



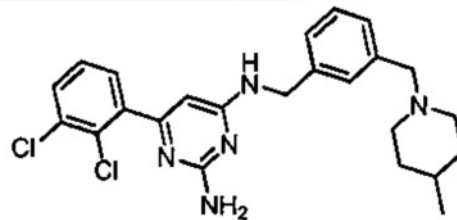
Пример 299

40

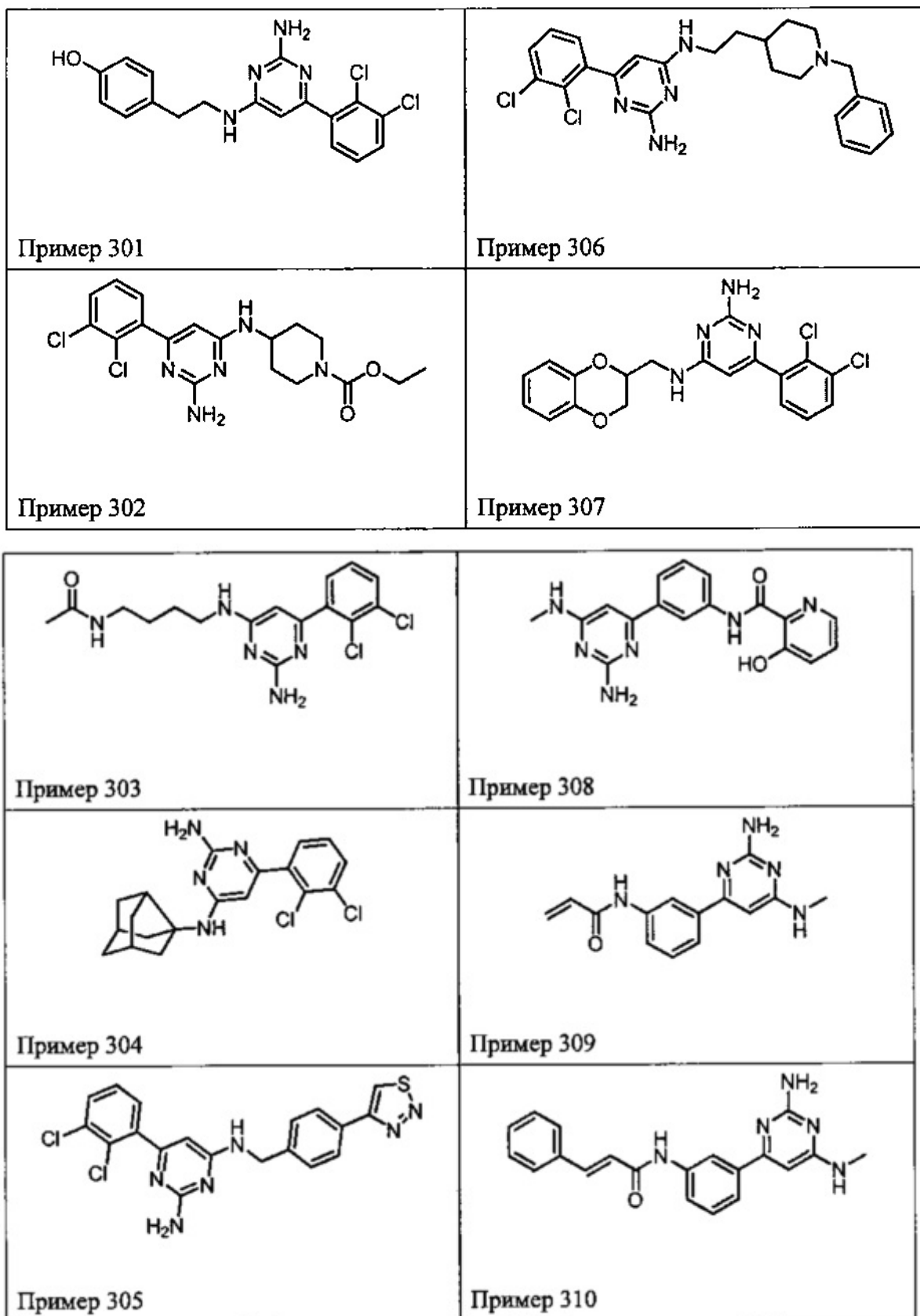
45



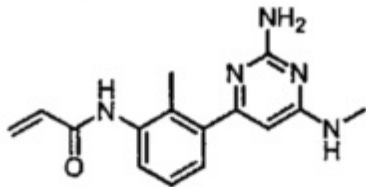
Пример 295



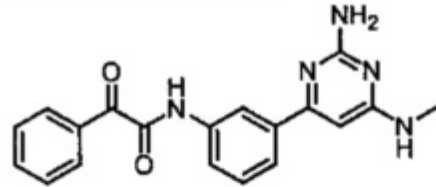
Пример 300



5

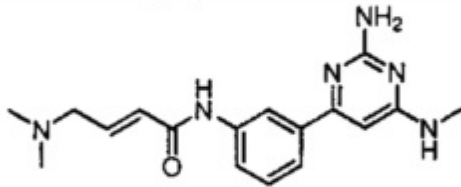


Пример 311

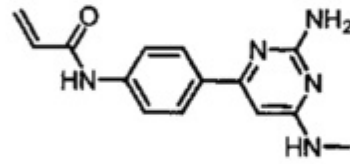


Пример 316

10



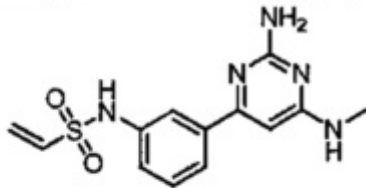
Пример 312



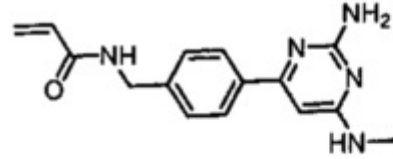
Пример 317

20

25

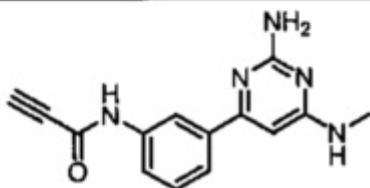


Пример 313

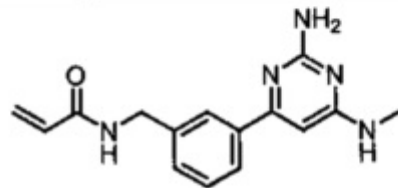


Пример 318

30



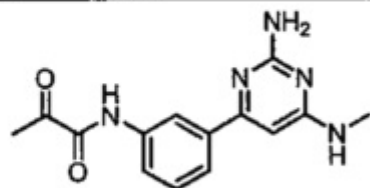
Пример 314



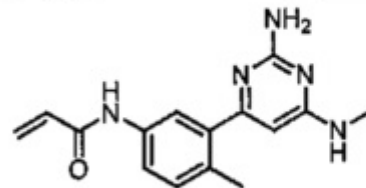
Пример 319

35

40

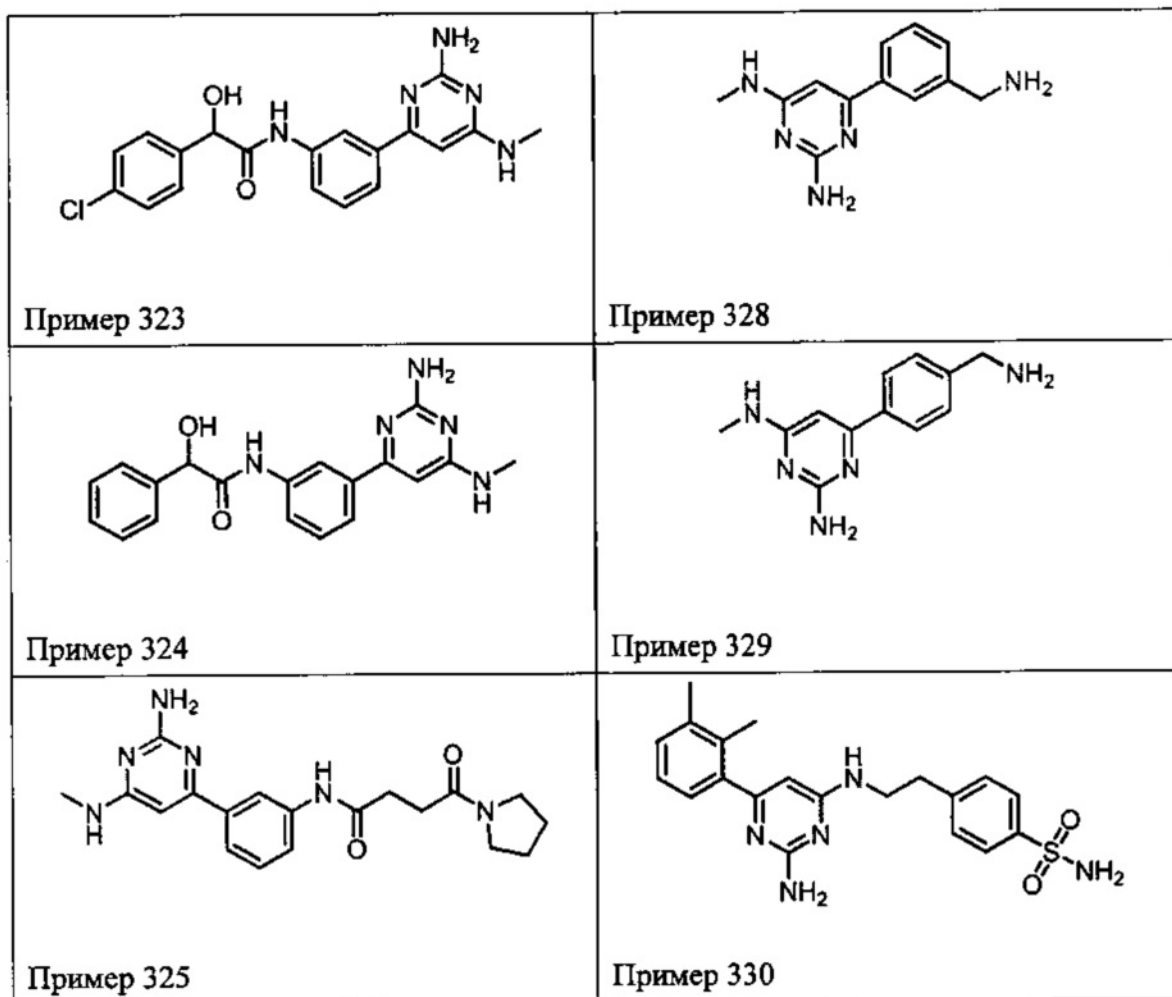
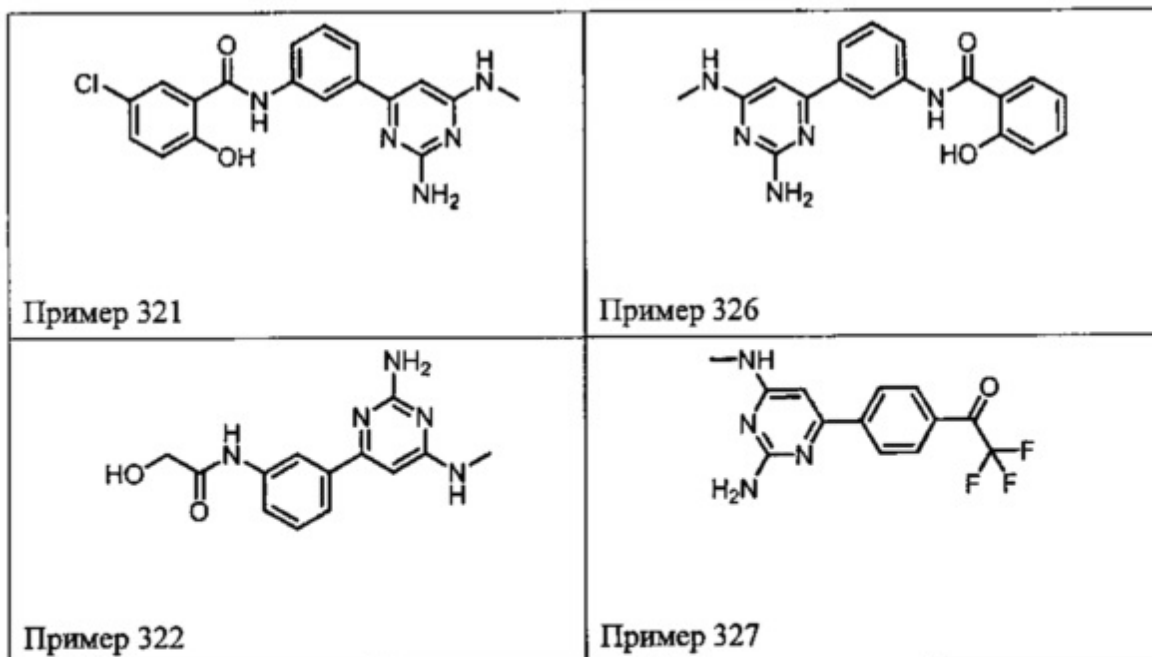


Пример 315

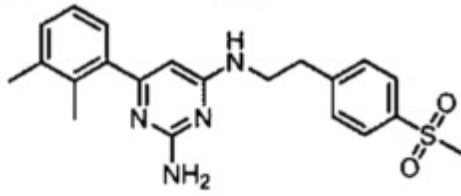


Пример 320

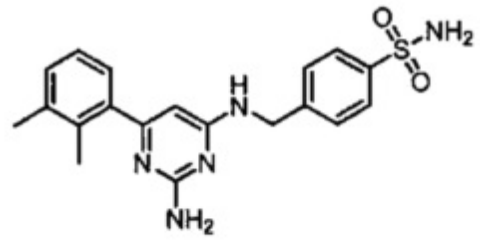
45



5

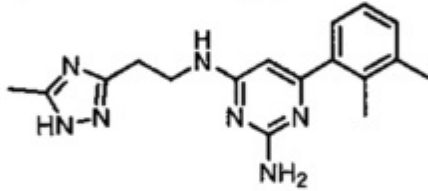


Пример 331

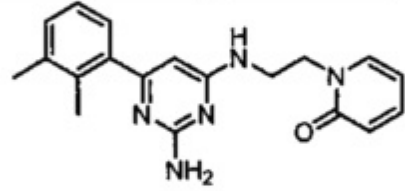


Пример 336

10



Пример 332

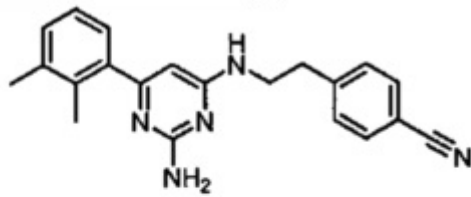


Пример 337

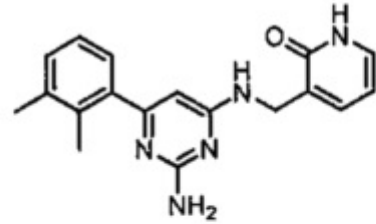
15

20

25



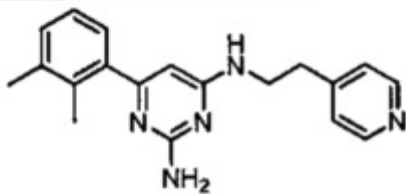
Пример 333



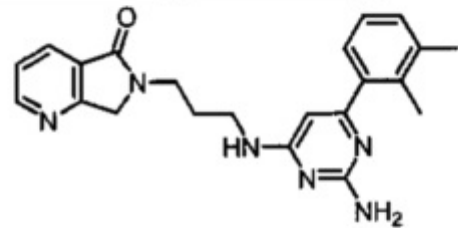
Пример 338

30

35



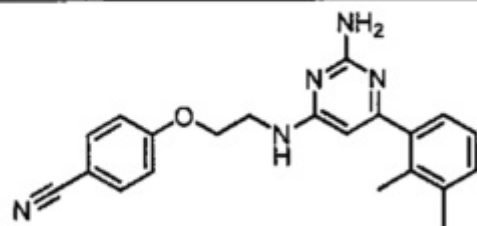
Пример 334



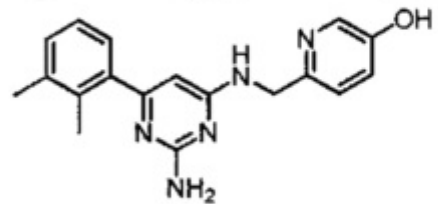
Пример 339

40

45

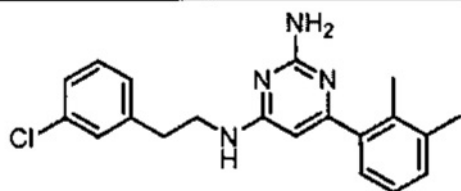


Пример 335

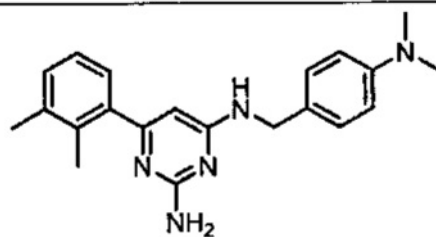


Пример 340

5

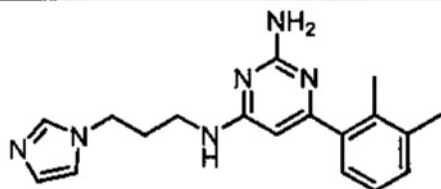


Пример 341

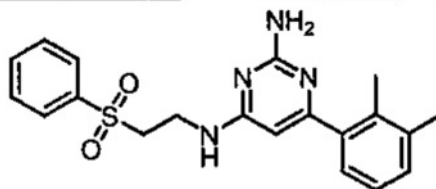


Пример 346

10



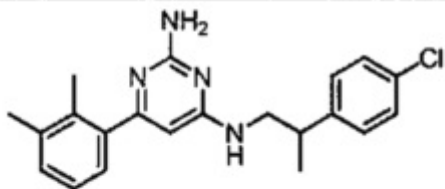
Пример 342



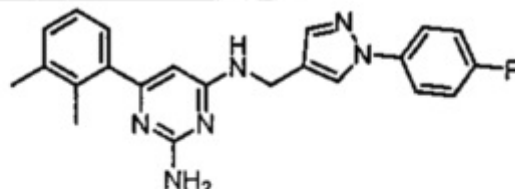
Пример 347

15

20



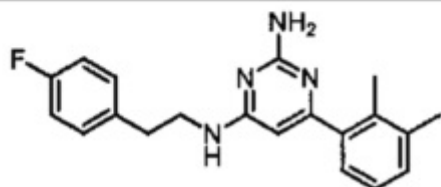
Пример 343



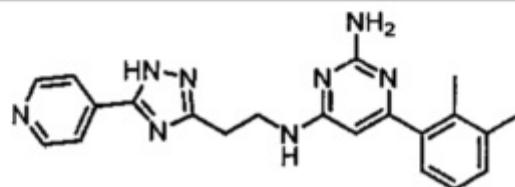
Пример 348

25

30



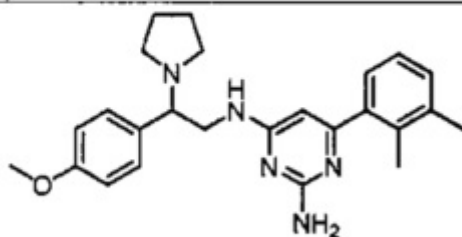
Пример 344



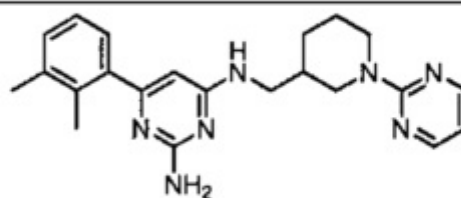
Пример 349

35

40



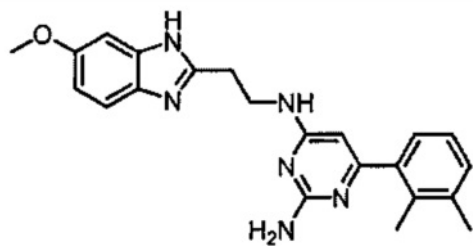
Пример 345



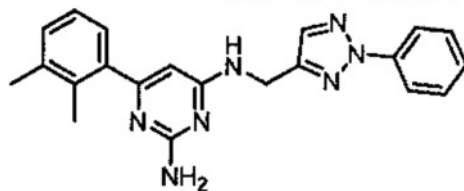
Пример 350

45

5

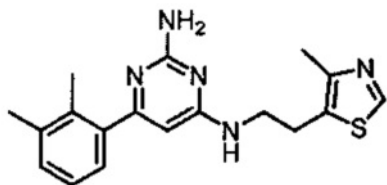


Пример 351

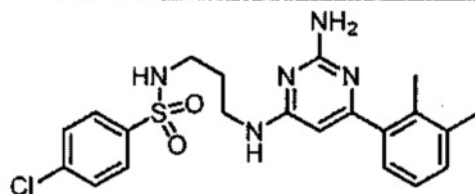


Пример 356

10



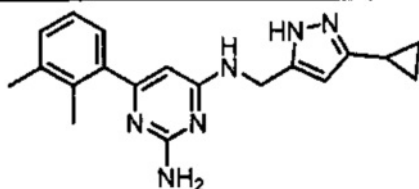
Пример 352



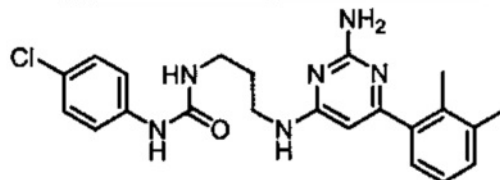
Пример 357

15

20



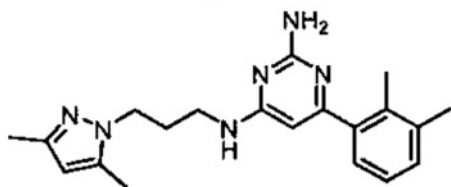
Пример 353



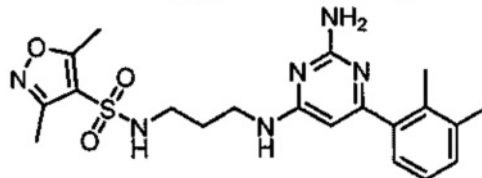
Пример 358

25

30



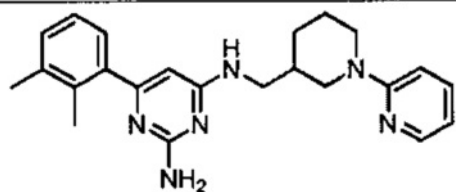
Пример 354



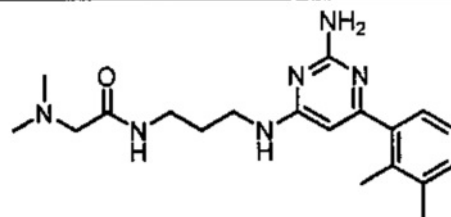
Пример 359

35

40



Пример 355

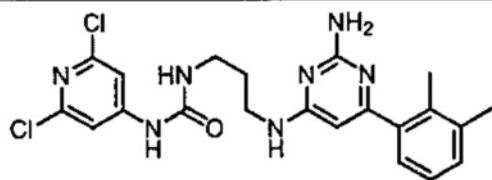


Пример 360

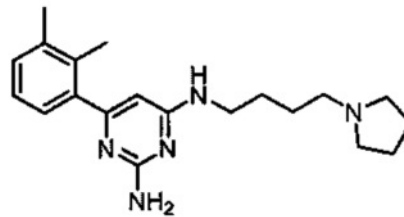
45



5

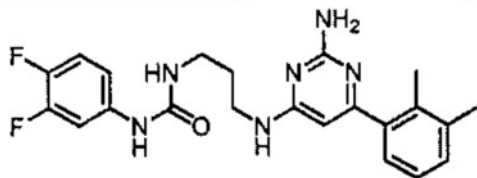


Пример 361

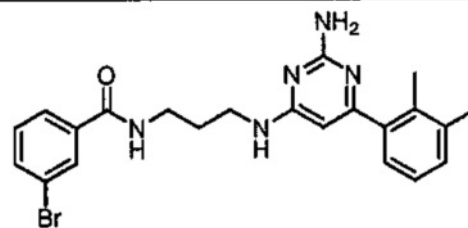


Пример 366

10

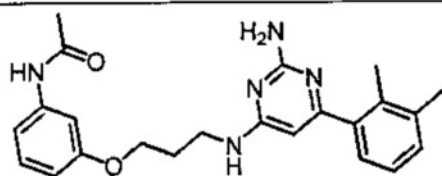


Пример 362

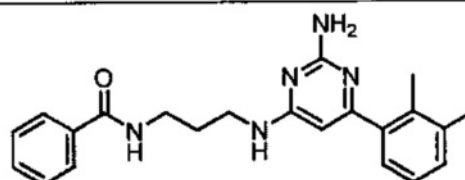


Пример 367

15



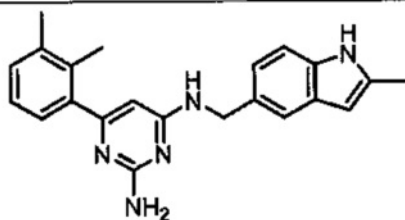
Пример 363



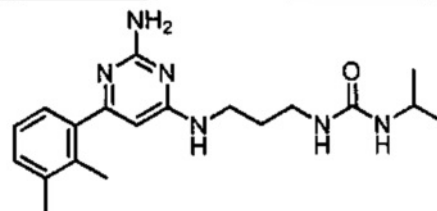
Пример 368

20

25



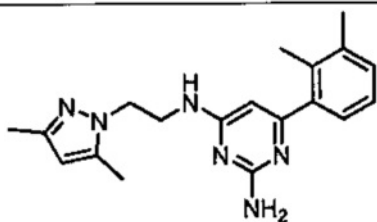
Пример 364



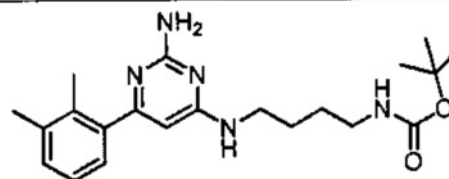
Пример 369

30

35



Пример 365

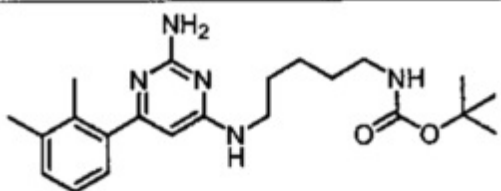


Пример 370

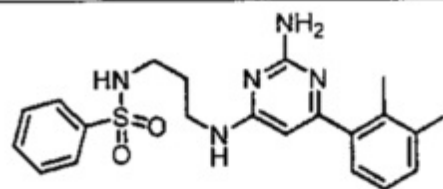
40

45

5

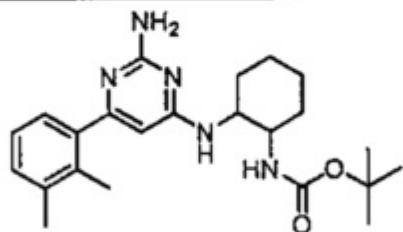


Пример 371

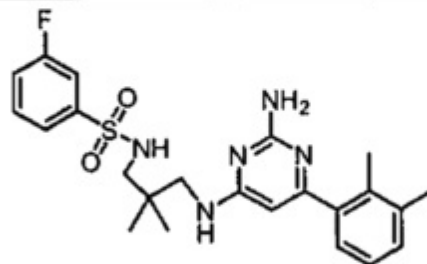


Пример 376

10



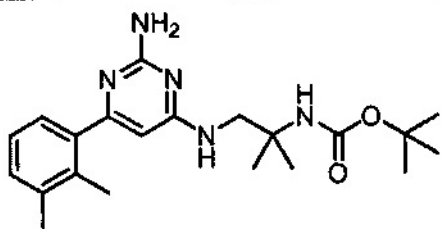
Пример 372



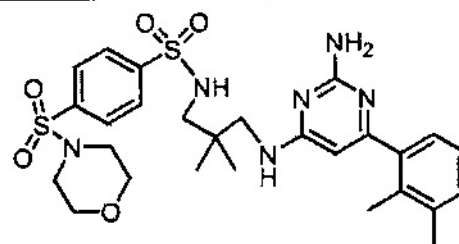
Пример 377

20

25



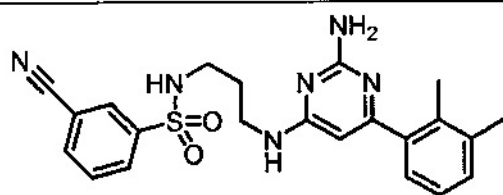
Пример 373



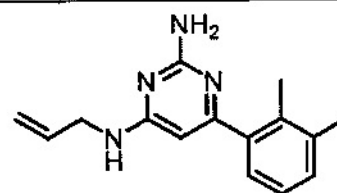
Пример 378

30

35



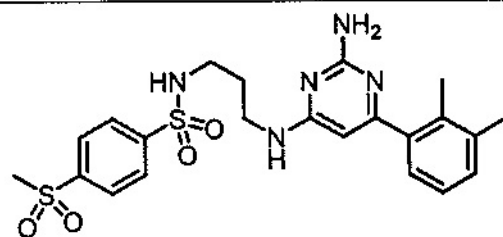
Пример 374



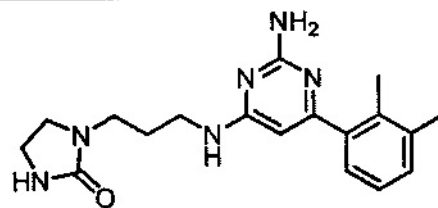
Пример 379

40

45

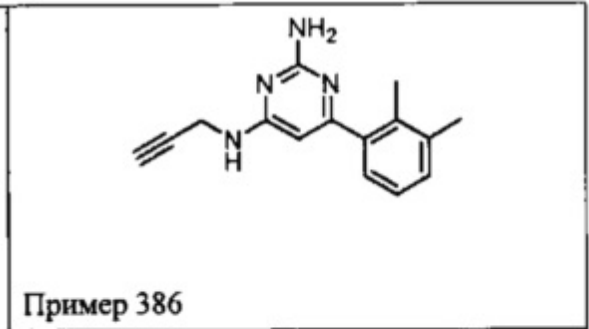
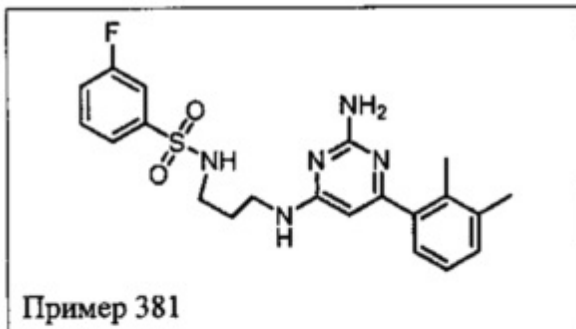


Пример 375

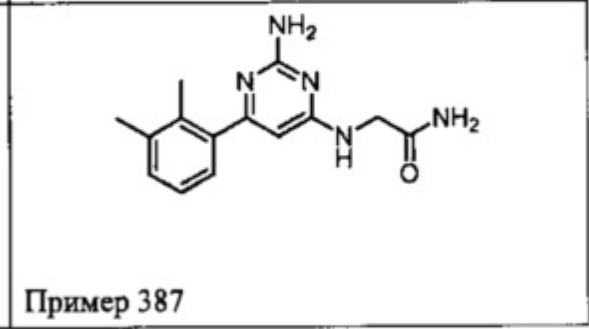
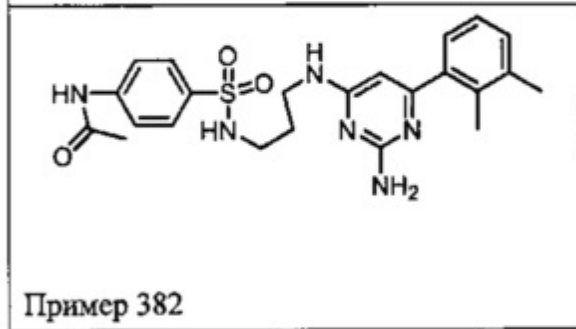


Пример 380

5



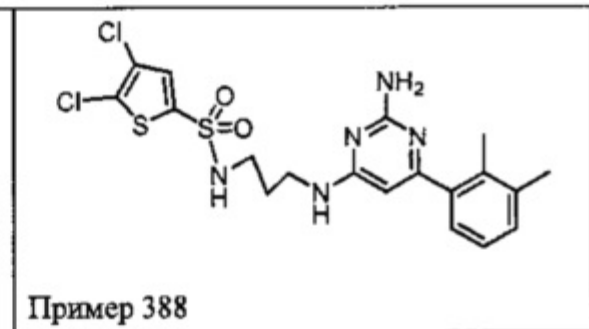
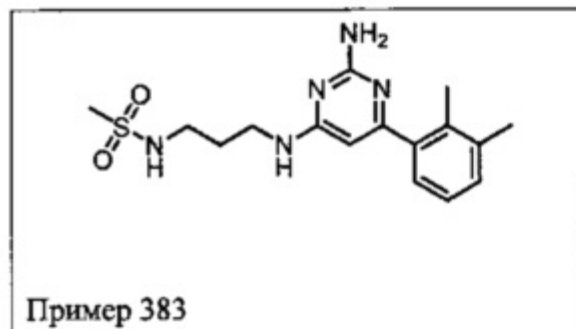
10



15

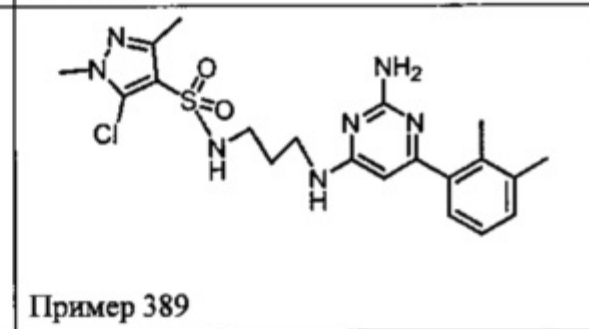
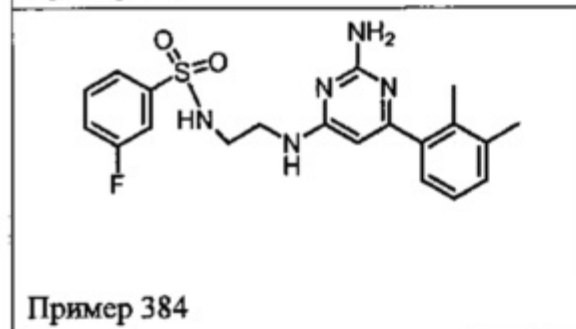
20

25



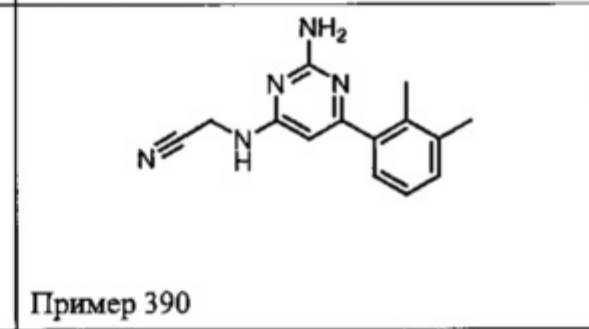
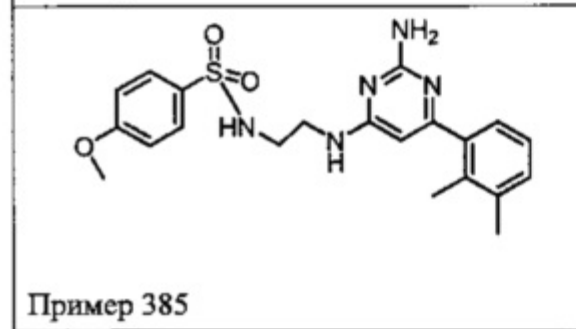
30

35

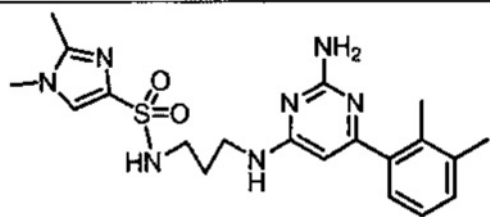


40

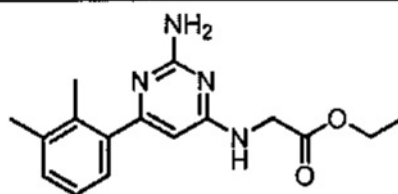
45



5

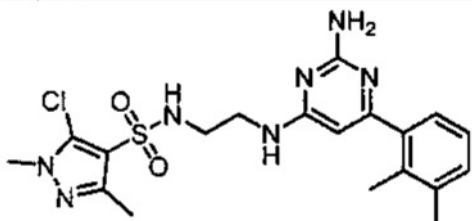


Пример 391

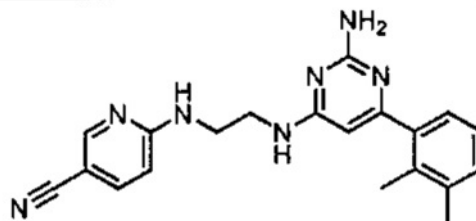


Пример 396

10



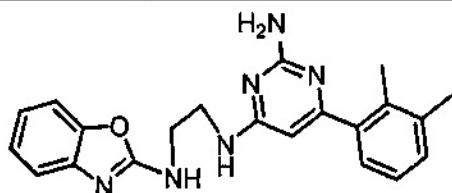
Пример 392



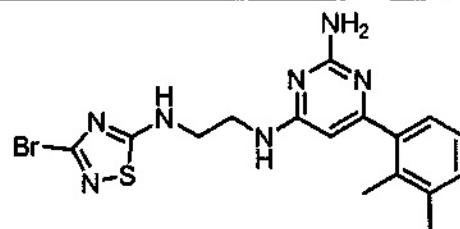
Пример 397

15

20



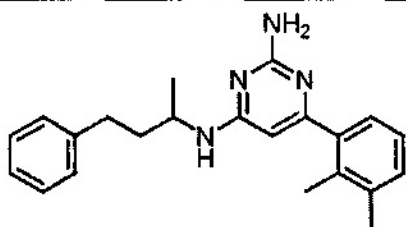
Пример 393



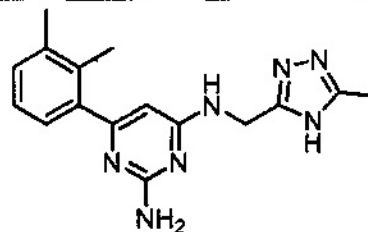
Пример 398

25

30



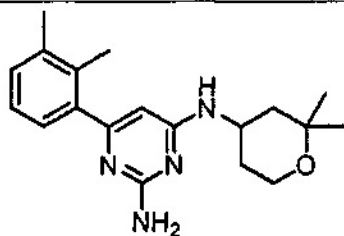
Пример 394



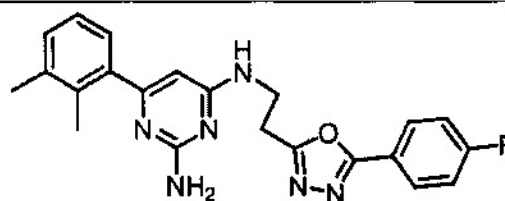
Пример 399

35

40



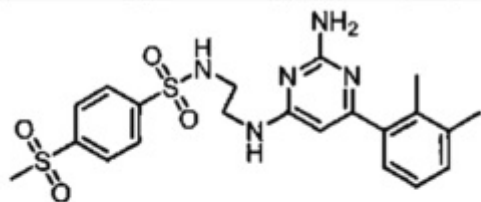
Пример 395



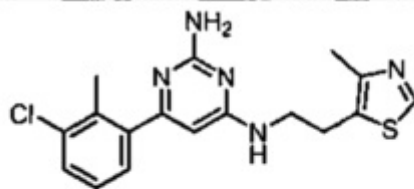
Пример 400

45

5

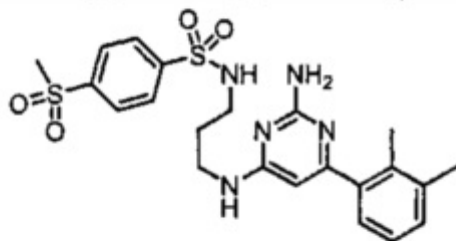


Пример 401

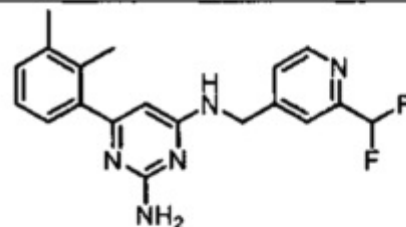


Пример 406

10



Пример 402

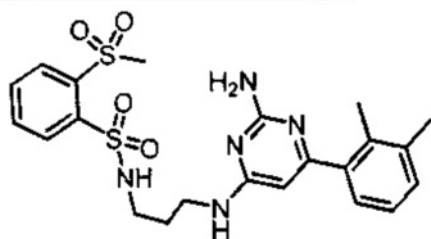


Пример 407

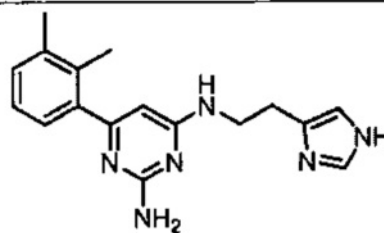
15

20

25



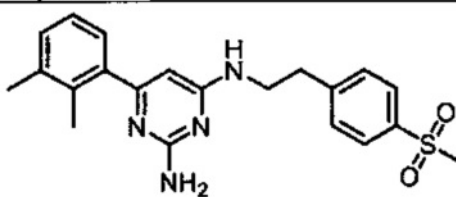
Пример 403



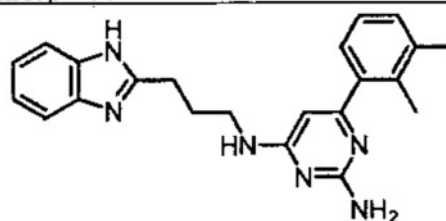
Пример 408

30

35



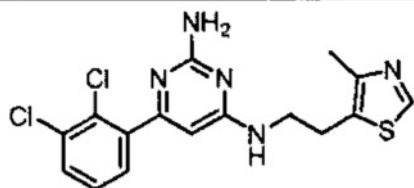
Пример 404



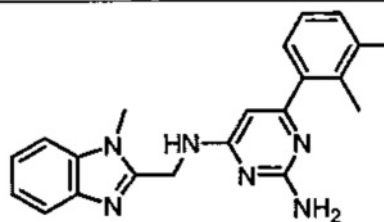
Пример 409

40

45

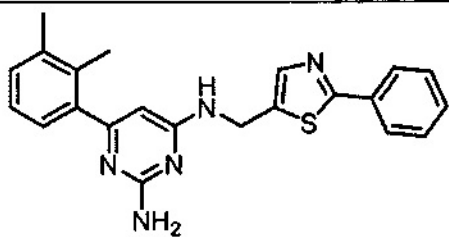


Пример 405

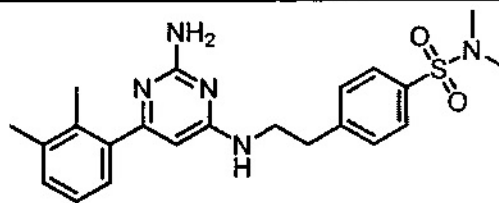


Пример 410

5

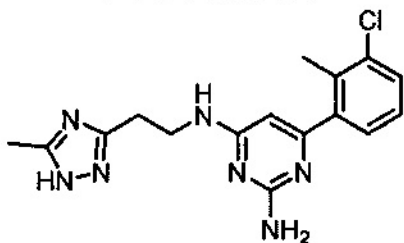


Пример 411

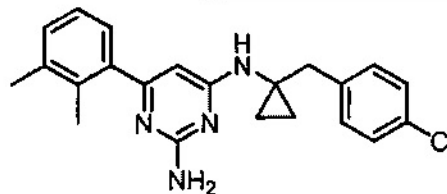


Пример 416

10



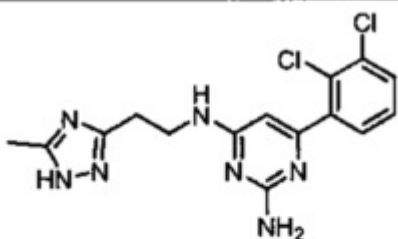
Пример 412



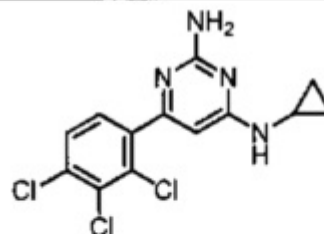
Пример 417

15

20



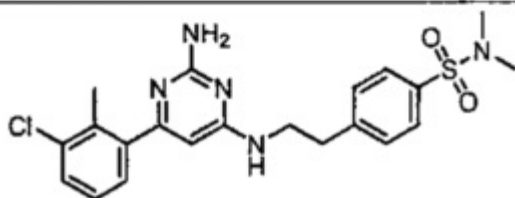
Пример 413



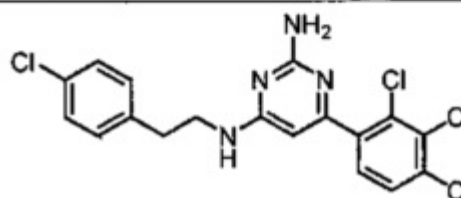
Пример 418

25

30



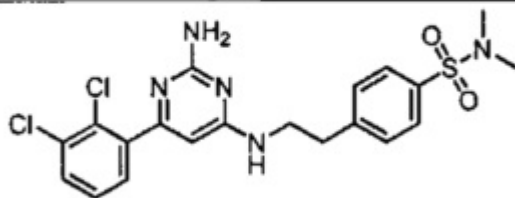
Пример 414



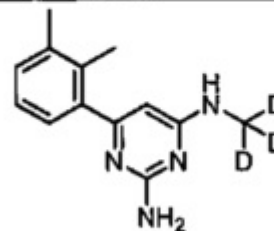
Пример 419

35

40



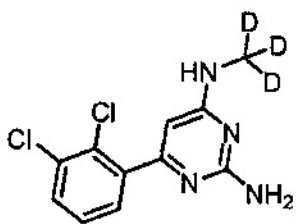
Пример 415



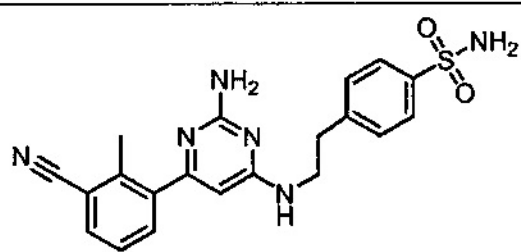
Пример 420

45

5

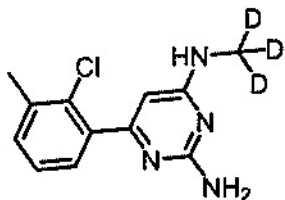


Пример 421

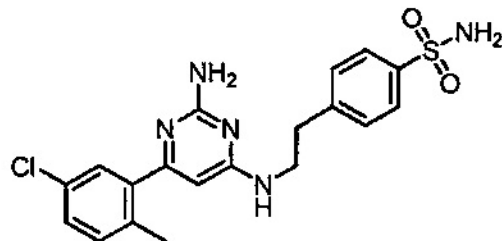


Пример 426

10



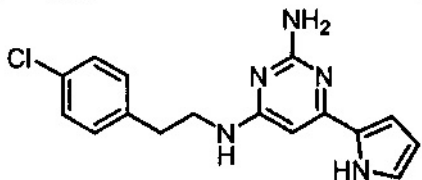
Пример 422



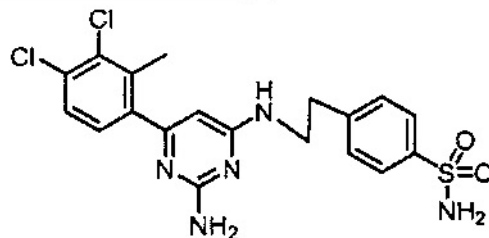
Пример 427

15

20



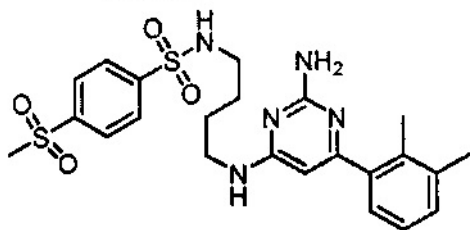
Пример 423



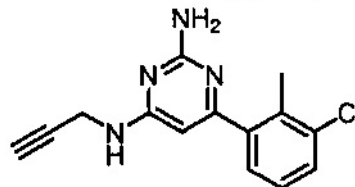
Пример 428

25

30



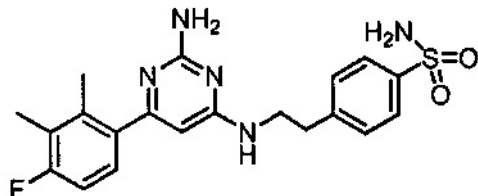
Пример 424



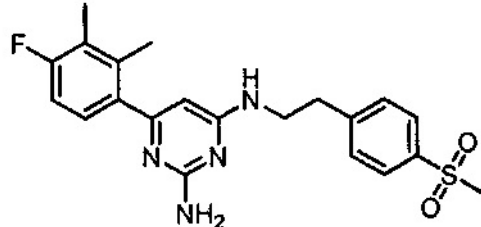
Пример 429

35

40



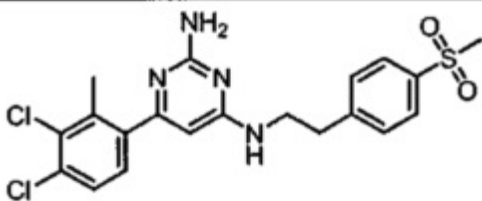
Пример 425



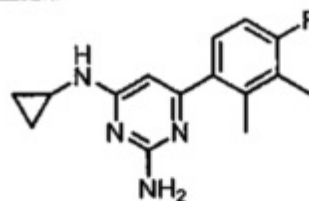
Пример 430

45

5

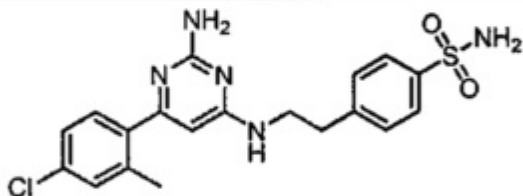


Пример 431

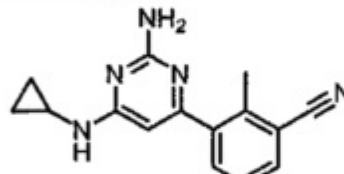


Пример 436

10



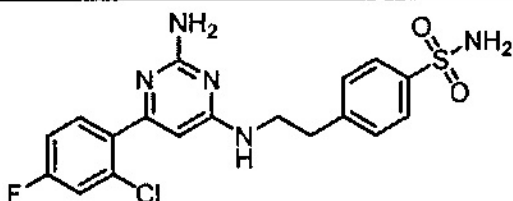
Пример 432



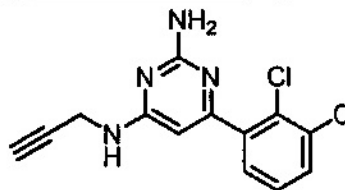
Пример 437

20

25



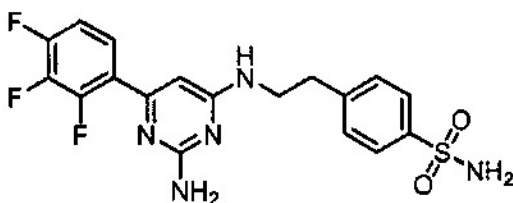
Пример 433



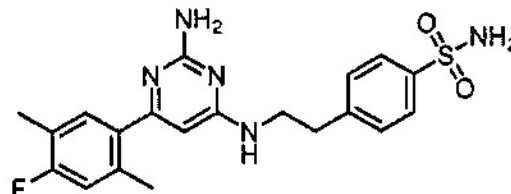
Пример 438

30

35



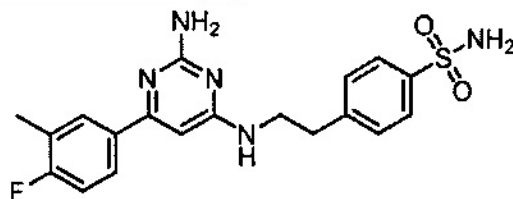
Пример 434



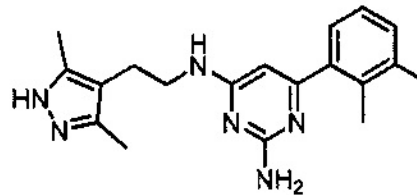
Пример 439

40

45



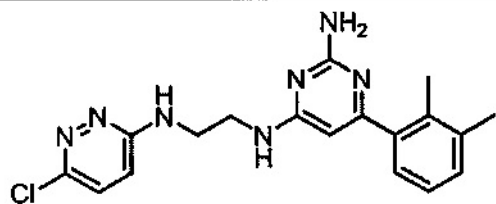
Пример 435



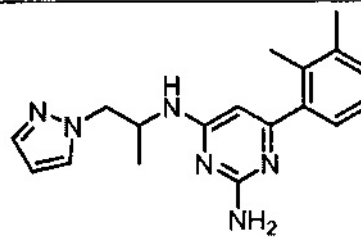
Пример 440



5

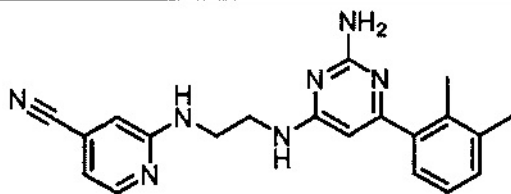


Пример 441

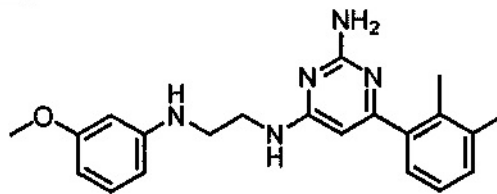


Пример 446

10

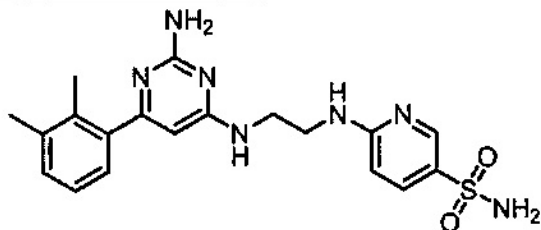


Пример 442

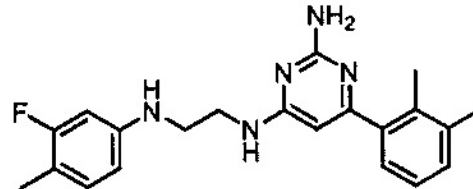


Пример 447

20

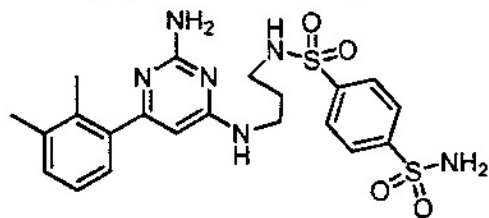


Пример 443

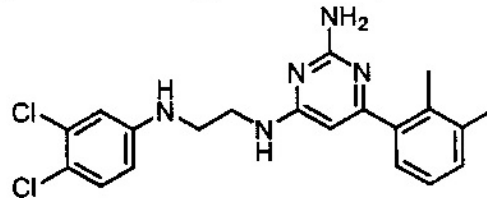


Пример 448

25



Пример 444

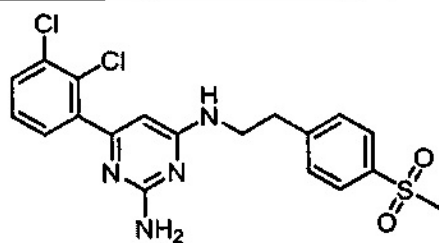


Пример 449

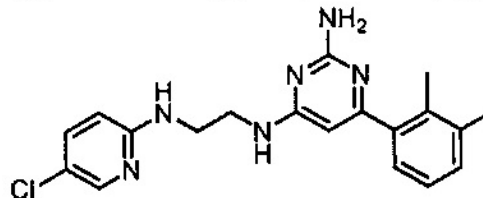
30

35

40



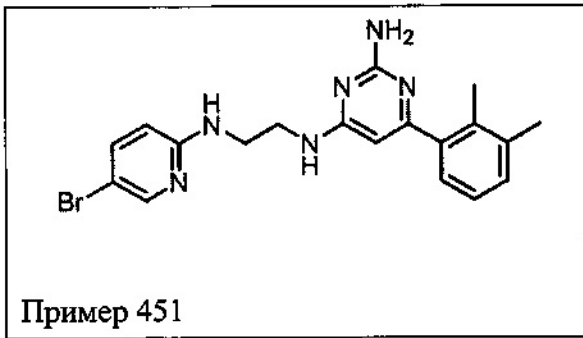
Пример 445



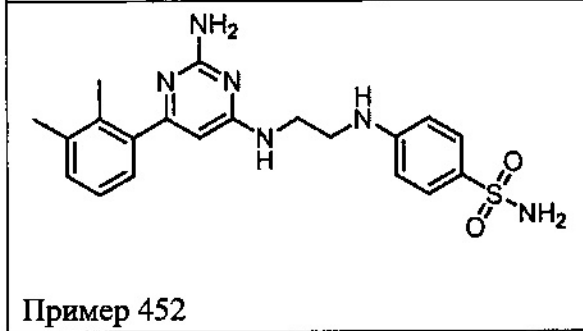
Пример 450

45

5

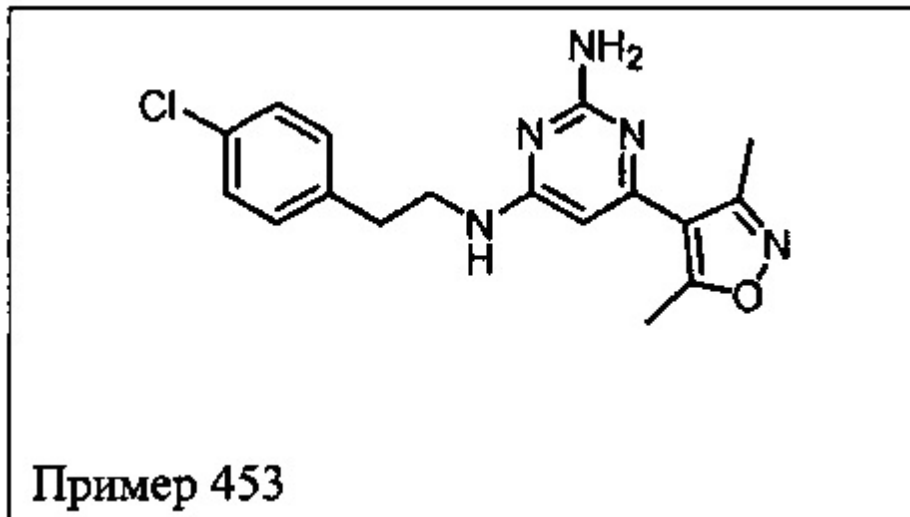


10



15

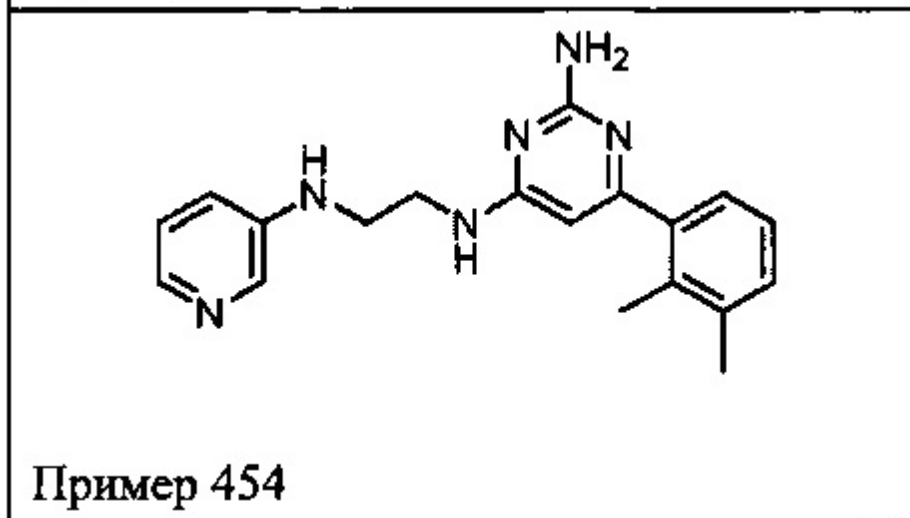
20



25

30

35



40

45

Биологические примеры  
 Биологический пример 1  
 Ферментативный анализ МТН1 и определение величины IC50

МТН1 катализирует гидролиз dGTP до dGMP и PPi. Путем реакции сочетания с пирофосфатом, добавленным в избытке, PPi превращают в Pi, который можно обнаружить, используя анализ с реагентом зеленым малахитовым. Коротко, для определения величины IC<sub>50</sub> анализируемое соединение разводят в буфере для анализа в серийном разведении 1:3, получая 12 различных концентраций соединения, причем также задают конечную концентрацию ДМСО в анализе 1%. МТН1, разведенный в буфере для анализа (100 мМ трис-ацетата, 40 мМ NaCl, 10 мМ ацетата магния, 1 мМ DTT и 0,005% твина 20) с добавлением пирофосфатазы E. coli (0,8 Е/мл), добавляют до конечной концентрации 4,8 нМ. Разведенный в буфере для анализа dGTP добавляют до конечной концентрации 100 мкМ. Реакционную смесь инкубируют при встряхивании в течение 15 минут при 22°C. К 100 мкл реакционной смеси добавляют 25 мкл реагента для анализа малахитового зеленого (0,095% малахитового зеленого в 17% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1,5% молибдата аммония, 0,17% твина 20) с последующей инкубацией при встряхивании в течение 15 минут при 22°C. Считывают поглощение в аналитическом планшете при 630 нм с использованием планшет-ридера EnVision Multilabel. Величину IC<sub>50</sub> определяют, вычерчивая кривую зависимости от дозы по полученным точкам с использованием нелинейного регрессионного анализа и уравнения  $Y = (\text{нижняя граница}) + ((\text{верхняя граница}) - (\text{нижняя граница})) / (1 + 10^{-(\log IC_{50} - X) * \text{крутизна}})$ , где Y представляет собой полученное поглощение при 630 нм, и X представляет собой log[соединение].

С использованием такого подхода получают указанные далее характерные величины IC<sub>50</sub>.

Соединения примеров 4, 6, 11, 18, 31, 32, 35, 36, 40, 43, 44, 46, 51, 52, 55, 56, 57, 59, 64, 65, 66, 67, 72, 73, 74, 77, 79, 80, 81, 85, 87, 89, 90, 93, 97, 98, 101, 103, 105, 108, 110, 111, 115, 120, 126, 127, 129, 131, 132, 135, 141, 142, 144, 146, 148, 149, 151, 159, 164, 165, 168, 171, 173, 174, 175, 192, 197, 198, 201, 202, 203, 208, 209, 210, 211, 213, 215, 219, 220, 222, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 244, 245, 246, 249, 252, 254, 256, 257, 259, 260, 264, 266, 267, 269, 273, 275, 276, 282, 295, 296, 300, 301, 304, 308, 312, 313, 315, 316, 317, 322, 323, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 336, 343, 346, 348, 349, 350, 351, 359, 361, 363, 367, 374, 376, 379, 381, 386, 389, 391, 397, 402, 403, 404, 405, 406, 408, 409, 411, 415, 416, 418, 419, 420, 422, 424, 426, 428, 429, 430, 432, 434, 436, 439, 443, 444, 445, 447, 451, 453, 454 имеют IC<sub>50</sub> менее 200 нм.

Соединения примеров 3, 8, 9, 10, 17, 22, 24, 25, 42, 45, 54, 60, 95, 96, 102, 113, 117, 119, 150, 154, 157, 160, 162, 169, 178, 186, 199, 212, 225, 229, 236, 238, 241, 242, 255, 265, 270, 272, 278, 284, 285, 286, 287, 288, 290, 291, 292, 293, 294, 298, 302, 306, 318, 319, 320, 339, 340, 347, 353, 354, 358, 360, 365, 366, 368, 369, 373, 377, 378, 380, 383, 384, 387, 390, 392, 395, 410, 413, 423, 446 имеют IC<sub>50</sub> от 200 нм до 2 мкМ.

Соединения примеров 5, 12, 14, 15, 20, 21, 78, 112, 161, 166, 167, 179, 180, 181, 182, 237, 277, 281, 289, 299, 345, 372, 396, 399 имеют IC<sub>50</sub> от 2 мкМ до 10 мкМ.

#### Биологический пример 2. Нокдаун миРНК МТН1 и выживание клеток

Клетки культивируют в подходящей среде с добавлением 10% FBS и 10 Е/мл PeSt. В день 1 клетки высевают до приблизительно 30% слияния в 6-луночных планшетах в полной среде. На следующий день среду аспирируют, и добавляют свежую среду без антибиотиков. Клетки трансфицируют всезведчатой нетаргетинговой РНК (NT RNA, Qiagen) и миРНК МТН1 (5'-CGACGACAGCUACUGGUUU-3') и интерфероном (Polyplus) согласно протоколу изготовителя. В день 5 клетки или трипсинизируют, считают и повторно высевают для клоногенного выроста на 10-см планшеты в количестве 500

клеток/планшет, или промывают PBS и соскабливают в буфер для лизиса (10 мМ HEPES, pH 7,1, 50 мМ NaCl, 0,3 М сахарозы, 0,1 мМ ЭДТК, 0,05% тритона X100, 1 мМ DTT и 1× коктейля для ингиб. протеазы (Pierce)) и обрабатывают для вестерн-блоттинга.

5 Блоты окрашивают антителами против МТН1 (кроличьи поликлональные, NP A, КТН, Швеция) и против тубулина (мышинные моноклональные, Sigma Aldrich). Еще через 7-10 дней планшеты с выжившими клетками фиксируют/окрашивают 4% метиленовым синим в MeOH, и считают колонии вручную. Фигура 1 показывает действие на выживание клеток после истощения мРНК МТН1 в различных линиях раковых и здоровых клеток человека.

10 Биологический пример 3. Анализ выживания клеток

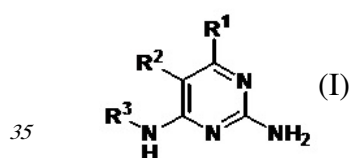
Клетки культивируют в DMEM GlutMAX™ или другой подходящей культуральной среде, высевая в чашки для культивирования клеток (100 мм × 20 мм) (500 клеток/чашка) и инкубируют в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. После 5-часовой инкубации клетки обрабатывают соединением в различных концентрациях и оставляют в инкубаторе на 7-14 дней в зависимости от клеточной линии. Клоногенное выживание измеряют, фиксируя и окрашивая клетки метиленовым синим (4 г/л в метаноле), считают число колоний и сравнивают с числом колоний в чашках, обработанных носителем. Фигура 2 показывает, как ингибитор МТН1 уменьшает выживание клеток в линиях различных раковых клеток с меньшим действием на здоровые иммортализованные клетки (VH10 и VJ hTERT).

Биологический пример 4. Анализ жизнеспособности клеток

Клетки высевая в 96-луночные планшеты (1500 клеток/луночка) в DMEM GlutMAX™ или другой подходящей культуральной среде в зависимости от клеточной линии, и инкубируют в течение ночи в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. После этого клетки обрабатывают соединением или носителем и оставляют в инкубаторе на 3 дня до окрашивания резазурином. Клетки инкубируют в резазурине (разбавленном подходящими средами) при 37°C в течение 2 часов, и затем измеряют интенсивность флуоресценции.

30 (57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I

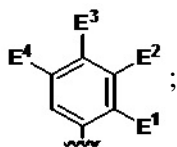


или его фармацевтически приемлемая соль, при этом в указанной формуле

R<sup>1</sup> представляет собой

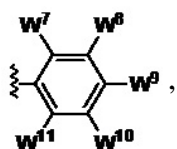
гетероарил, выбранный из бензофуран-3-ила, бензотиофен-3-ила, дигидробензофуран-7-ила, индол-3-ила, индол-4-ила, индол-5-ила, изохинолин-4-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиррол-2-ила и хинолин-5-ила, где гетероарил соединен с пиримидином формулы I через атом углерода гетероарильного цикла, и этот гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из Y<sup>1</sup> или -C<sub>1-6</sub>-алкила,

45 необязательно замещенного одним или несколькими Y<sup>2</sup>; или арил, представленный



5  $E^3$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и  
 $E^1$  представляет собой -F, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>; или  
 $E^1$  представляет собой -Cl, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>; или  
 10  $E^1$  представляет собой -CH<sub>3</sub>, и  $E^2$  представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или -CN;  
 $R^2$  представляет собой водород;  
 $R^3$  представляет собой -C<sub>2-6</sub>-алкил, в котором два соседних атома углерода могут  
 образовывать циклопропильную группу, замещенный  $Z^1$ ;

15 каждый  $Y^1$  независимо представляет собой галоген или -CN;  
 каждый  $Y^2$  независимо представляет собой галоген;  
 $Z^1$  представляет собой -C(O)N(R<sup>c2</sup>)R<sup>d2</sup>, -N(R<sup>f2</sup>)R<sup>g2</sup>, -N(R<sup>h2</sup>)C(O)R<sup>i2</sup>, -N(R<sup>l2</sup>)C(O)  
 20 N(R<sup>m2</sup>)R<sup>n2</sup>, -N(R<sup>o2</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>p2</sup>, -OR<sup>q2</sup>, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t2</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u2</sup>)R<sup>v2</sup>, или арил, представленный



25  $R^{c2}$ ,  $R^{f2}$ ,  $R^{h2}$ ,  $R^{l2}$ ,  $R^{m2}$ ,  $R^{o2}$  и  $R^{u2}$  представляют собой атомы водорода; и  
 $R^{d2}$ ,  $R^{g2}$ ,  $R^{i2}$ ,  $R^{n2}$ ,  $R^{p2}$ ,  $R^{q2}$ ,  $R^{t2}$  и  $R^{v2}$  представляет собой фенил, необязательно  
 замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  $W^6$ , или 5-10-  
 членный гетероарил, имеющий 1-3 атома азота, один атом кислорода и/или один атом  
 30 серы, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными  
 из  $W^6$ ;

каждый  $W^6$  независимо представляет собой галоген, -R<sup>a3</sup>, -CN, -N(R<sup>h3</sup>)C(O)R<sup>i3</sup>, -OR<sup>q3</sup>,  
 -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u3</sup>)R<sup>v3</sup>, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-3  
 35 гетероатома, выбранные из азота и кислорода, необязательно замещенный одним или  
 несколькими заместителями, выбранными из  $G^1$ , фенил, необязательно замещенный  
 одним или несколькими заместителями, выбранными из  $G^2$ , 5-10-членный гетероарил,  
 содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и/или  
 40 серы, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными  
 из  $G^2$ , или =O;

$W^7$  и  $W^{11}$  представляют собой атомы водорода;  
 каждый  $W^8$  и  $W^{10}$  независимо представляет собой водород, галоген, -R<sup>a3</sup>, -CN, -OR<sup>q3</sup>,  
 45 -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t3</sup> или -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u3</sup>)R<sup>v3</sup>;

$W^9$  представляет собой галоген, -R<sup>a3</sup>, -CN, -S(O)<sub>m</sub>R<sup>t3</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>u3</sup>)R<sup>v3</sup>;

каждый  $R^{a3}$ ,  $R^{h3}$ ,  $R^{i3}$ ,  $R^{q3}$ ,  $R^{t3}$ ,  $R^{u3}$  и  $R^{v3}$  независимо представляет собой водород или

$C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $G^3$ ; или

любые два  $R^{u3}$  и  $R^{v3}$  соединены вместе с образованием вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 4-6-членного цикла, который необязательно содержит

5 один гетероатом и который необязательно замещен одним или несколькими  $G^2$ ;

каждый  $G^1$  и  $G^2$  независимо представляет собой галоген или  $-R^{a4}$ ;

$G^3$  представляет собой галоген;

каждый  $R^{a4}$  независимо представляет собой водород,  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно

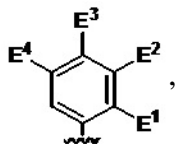
и

каждый  $m$  независимо равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где

15  $R^1$  представляет собой гетероарил, как определено в п. 1.

3. Соединение по п. 1, где  $R^1$  представляет собой



где:

$E^3$  и  $E^4$  представляют собой атомы водорода; и

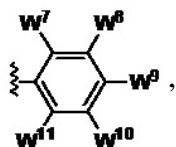
$E^1$  представляет собой  $-F$ , и  $E^2$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ ; или

25  $E^1$  представляет собой  $-Cl$ , и  $E^2$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ ; или

$E^1$  представляет собой  $-CH_3$ , и  $E^2$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  или  $-CN$ .

4. Соединение по п. 1, где:

30  $Z^1$  представляет собой



и

(a) каждый  $W^8$  и  $W^{10}$  независимо выбирают из  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , и

$W^9$  выбирают из  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)_m R^{t3}$  и  $-S(O)_2 N(R^{u3}) R^{v3}$ ; или

(b)  $W^9$  и  $W^{10}$  независимо выбирают из водорода,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ; и  $W^8$

40 выбирают из  $-R^{a3}$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)_m R^{t3}$ ,  $-S(O)_2 N(R^{u3}) R^{v3}$ .

5. Соединение по п. 4, где:

$W^8$  и  $W^{10}$  представляют собой атомы водорода, и  $W^9$  представляет собой  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ , циклопропил,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-N(H)C(O)CH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)_2$  или  $-S$

45  $(O)_2$ -4-морфолинил.

6. Соединение по п. 1, выбранное из числа следующих:

6-(2,3-диметилфенил)-4-N-(2-фенилэтил)пиримидин-2,4-диамин;

6-(2,3-диметилфенил)-4-N-[2-(4-метилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин;

- 4-N-[2-(4-хлорфенил)этил]-6-(2,3-диметилфенил)-пиримидин-2,4-диамин;  
 6-(2,3-диметилфенил)-4-N-(2-фенилпропил)пиримидин-2,4-диамин;  
 6-(2,3-диметилфенил)-4-N-(3-фенилпропил)пиримидин-2,4-диамин;  
 6-(2,3-диметилфенил)-4-N-(2-феноксиэтил)пиримидин-2,4-диамин;  
 5 6-(2,3-диметилфенил)-4-N-[2-(фениламино)этил]пиримидин-2,4-диамин;  
 6-(2-хлор-3-метилфенил)-4-N-[2-(4-хлорфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин;  
 4-N-[2-(4-хлорфенил)этил]-6-(1Н-индол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;  
 6-(3-хлор-2-метилфенил)-4-N-[(1R)-1-фенилэтил]пиримидин-2,4-диамин;  
 6-(3-хлор-2-метилфенил)-4-N-(2-фенилпропан-2-ил)пиримидин-2,4-диамин;  
 10 4-N-[2-(2-хлорфенокси)этил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин;  
 6-(2,3-диметилфенил)-4-N-[2-(пиридин-3-илокси)пропил]пиримидин-2,4-диамин;  
 4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин;  
 4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-(хинолин-5-ил)пиримидин-2,4-диамин;  
 4-N-[2-(4-Хлорфенил)циклопропил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин;  
 15 3-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)фенол;  
 4-N-{[1-(4-Хлорфенил)циклопропил]метил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-  
 диамин;  
 4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-  
 сульфонамид;  
 20 4-(2-{[2-Амино-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-  
 сульфонамид;  
 4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-  
 сульфонамид;  
 6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(4-метансульфонилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин;  
 25 4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензонитрил;  
 4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этокси)бензонитрил;  
 4-N-[2-(3-Хлорфенил)этил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин;  
 4-N-[2-(4-Хлорфенил)пропил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин;  
 6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(4-фторфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин;  
 30 4-N-[2-(Бензолсульфонил)этил]-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин;  
 N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-4-хлорбензол-  
 1-сульфонамид;  
 3-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-1-(4-хлорфенил)  
 мочеви́на;  
 35 N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-3,5-диметил-  
 1,2-оксазол-4-сульфонамид;  
 3-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-1-(2,6-  
 дихлорпиридин-4-ил)мочеви́на;  
 3-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-1-(3,4-  
 40 дифторфенил)мочеви́на;  
 N-[3-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропокси)фенил]  
 ацетамид;  
 N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-3-  
 бромбензамид;  
 45 N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)бензамид;  
 N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-3-цианобензол-  
 1-сульфонамид;  
 N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-4-

метансульфонилбензол-1-сульфонамид;

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)

бензолсульфонамид;

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}-2,2-диметилпропил)-

5 3-фторбензол-1-сульфонамид;

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}-2,2-диметилпропил)-  
4-(морофлин-4-сульфонил)бензол-1-сульфонамид;

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-3-фторбензол-  
1-сульфонамид;

10 N-{4-[(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)сульфамоил]  
фенил}ацетамид;

N-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-3-фторбензол-1-  
сульфонамид;

15 N-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-4-метоксибензол-  
1-сульфонамид;

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-4,5-  
дихлортиофен-2-сульфонамид;

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-5-хлор-1,3-  
диметил-1H-пиразол-4-сульфонамид;

20 N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-1,2-диметил-  
1H-имидазол-4-сульфонамид;

N-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-5-хлор-1,3-диметил-  
1H-пиразол-4-сульфонамид;

25 4-N-{2-[(1,3-Бензоксазол-2-ил)амино]этил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-  
диамин;

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-(4-фенилбутан-2-ил)пиримидин-2,4-диамин;

6-[(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)амино]пиридин-  
3-карбонитрил;

30 4-N-{2-[(3-Бром-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино]этил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-  
2,4-диамин;

N-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-4-  
метансульфонилбензол-1-сульфонамид;

N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-3-  
метансульфонилбензол-1-сульфонамид;

35 N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)-2-  
метансульфонилбензол-1-сульфонамид;

4-(2-{[2-Амино-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-N,N-  
диметилбензол-1-сульфонамид;

40 4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-N,N-диметилбензол-  
1-сульфонамид;

4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-N,N-диметилбензол-  
1-сульфонамид;

4-N-{1-[(4-Хлорфенил)метил]циклопропил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-  
диамин;

45 4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-(1H-пиррол-2-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N-(4-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}бутил)-4-  
метансульфонилбензол-1-сульфонамид;

4-(2-{[2-Амино-6-(3-циано-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-



сульфонамид;

4-N-{2-[(6-Хлорпиридазин-3-ил)амино]этил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин;

2-[(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)амино]пиридин-4-карбонитрил;

6-[(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)амино]пиридин-3-сульфонамид;

1-N-(3-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}пропил)амино]бензол-1,4-дисульфонамид;

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-[2-(4-метансульфонилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин;

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-{2-[(3-метоксифенил)амино]этил}пиримидин-2,4-диамин;

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-{2-[(3-фтор-4-метилфенил)амино]этил}пиримидин-2,4-диамин;

4-N-{2-[(3,4-Дихлорфенил)амино]этил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин;

4-N-{2-[(5-Хлорпиридин-2-ил)амино]этил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин;

4-N-{2-[(5-Бромпиридин-2-ил)амино]этил}-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-2,4-диамин;

4-[(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)амино]бензол-1-сульфонамид;

и

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-{2-[(пиридин-3-ил)амино]этил}пиримидин-2,4-диамин; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 1, выбранное из числа следующих:

4-N-[2-(4-Хлорфенил)этил]-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2,4-диамин;

4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид;

4-(2-{[2-Амино-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид;

4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)бензол-1-сульфонамид;

6-(2,3-Диметилфенил)-4-N-[2-(4-метансульфонилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин;

4-(2-{[2-Амино-6-(3-хлор-2-метилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-N,N-диметилбензол-1-сульфонамид;

4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-N,N-диметилбензол-1-сульфонамид;

4-(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)-N,N-диметилбензол-1-сульфонамид;

6-[(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)амино]пиридин-3-сульфонамид;

6-(2,3-Дихлорфенил)-4-N-[2-(4-метансульфонилфенил)этил]пиримидин-2,4-диамин;

и

4-[(2-{[2-Амино-6-(2,3-диметилфенил)пиримидин-4-ил]амино}этил)амино]бензол-1-сульфонамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая МТН1 ингибирующей активностью, включающая соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективном количестве в смеси с фармацевтически приемлемым

адьювантом, разбавителем или носителем.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8 для применения при лечении рака.

10. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, обладающее МТН1 ингибирующей активностью, для применения при лечении рака.

11. Композиция для применения по п. 9, при этом рак выбирают из онкозаболеваний мягких тканей: саркомы (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; онкозаболеваний легких: бронхогенного рака (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный рак, аденокарцинома), альвеолярного (bronхиолярного) рака, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечных онкозаболеваний: пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, вилома), тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); онкозаболеваний мочеполового тракта: почек (аденокарцинома, опухоль Вильмса [нефробластома], лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома), яичка (семинома, тератома, эмбриональный рак, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интрестициально-клеточный рак, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); печени: гепатомы (гепатоцеллюлярный рак), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы, гемангиомы; онкозаболеваний костной ткани: остеогенной саркомы (остеосаркома), фибробластомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикулосаркома), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной остеосаркомы (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественной хондромы, хондромиксофибромы, остеоид-остеомы и гигантоклеточных опухолей; онкозаболеваний/болезней нервной системы: черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остоз), мозговой оболочки (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимы, герминома [пинеалома], глиобластома мультиформная, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); гинекологических онкозаболеваний: матки (эндометриальный рак), шейки матки (рак шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичников (рак яичников [серозная цистаденокарцинома, слизеобразующая цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома], гранулезотеклаклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточный рак, внутриэпителиальный рак, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточный рак, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома [эмбриональная рабдомиосаркома]), фаллопиевых труб (карцинома); гематологических онкозаболеваний: крови и костного мозга (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезни Ходжкина, не-ходжкинской лимфомы [злокачественная лимфома]; онкозаболеваний кожи: злокачественной меланомы, базально-клеточного рака,

плоскоклеточного рака, саркомы Капоши, диспластических невусов кожи, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов; онкозаболеваний/болезней надпочечника, нейробластомы нейрофиброматоза и онкозаболеваний головы и шеи.

12. Композиция для применения по п. 11, при этом рак выбирают из группы, состоящей из онкозаболеваний молочной железы, онкозаболеваний предстательной железы, онкозаболеваний легких, онкозаболеваний пищевода, онкозаболеваний толстой кишки, онкозаболеваний головного мозга, онкозаболеваний кожи, онкозаболеваний яичников, онкозаболеваний яичка, нейрофиброматоза и лейкозов.

13. Соединение для применения по п. 10, при этом рак выбирают из онкозаболеваний мягких тканей: саркомы (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; онкозаболеваний легких: бронхогенного рака (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный рак, аденокарцинома), альвеолярного (bronхиолярного) рака, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечных онкозаболеваний: пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, вилома), тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); онкозаболеваний мочеполового тракта: почек (аденокарцинома, опухоль Вильмса [нефробластома], лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома), яичка (семинома, тератома, эмбриональный рак, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интрестициально-клеточный рак, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); печени: гепатомы (гепатоцеллюлярный рак), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы, гемангиомы; онкозаболеваний костной ткани: остеогенной саркомы (остеосаркома), фибробластомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикулосаркома), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной остеосаркомы (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественной хондромы, хондромиксофибромы, остеоид-остеомы и гигантоклеточных опухолей; онкозаболеваний/болезней нервной системы: черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остоз), мозговой оболочки (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимы, герминома [пинеалома], глиобластома мультиформная, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); гинекологических онкозаболеваний: матки (эндометриальный рак), шейки матки (рак шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичников (рак яичников [серозная цистаденокарцинома, слизеобразующая цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома], гранулезотеклаклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточный рак, внутриэпителиальный рак, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточный рак, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома [эмбриональная рабдомиосаркома]), фаллопиевых труб (карцинома); гематологических онкозаболеваний: крови и костного мозга (миелоидный лейкоз [острый и хронический],

острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезни Ходжкина, не-ходжкинской лимфомы [злокачественная лимфома]; онкозаболеваний кожи: злокачественной меланомы, базально-клеточного рака, плоскоклеточного рака, саркомы Капоши, диспластических невусов кожи, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов; онкозаболеваний/болезней надпочечника, нейробластомы нейрофиброматоза и онкозаболеваний головы и шеи.

5  
10  
14. Соединение для применения по п. 13, при этом рак выбирают из группы, состоящей из онкозаболеваний молочной железы, онкозаболеваний предстательной железы, онкозаболеваний легких, онкозаболеваний пищевода, онкозаболеваний толстой кишки, онкозаболеваний головного мозга, онкозаболеваний кожи, онкозаболеваний яичников, онкозаболеваний яичка, нейрофиброматоза, онкозаболеваний костной ткани и лейкозов.

15  
15  
15. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, обладающее МТН1 ингибирующей активностью, для применения в качестве фармацевтического средства для лечения рака, выбранного из онкозаболеваний молочной железы, онкозаболеваний предстательной железы, онкозаболеваний легких, онкозаболеваний пищевода, онкозаболеваний толстой кишки, онкозаболеваний головного мозга, онкозаболеваний кожи, онкозаболеваний яичников, онкозаболеваний яичка, нейрофиброматоза, онкозаболеваний костной ткани и лейкозов.

20  
16. Способ лечения рака, как определено в п. 11 или 12, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемой соли, обладающего МТН1 ингибирующей активностью.

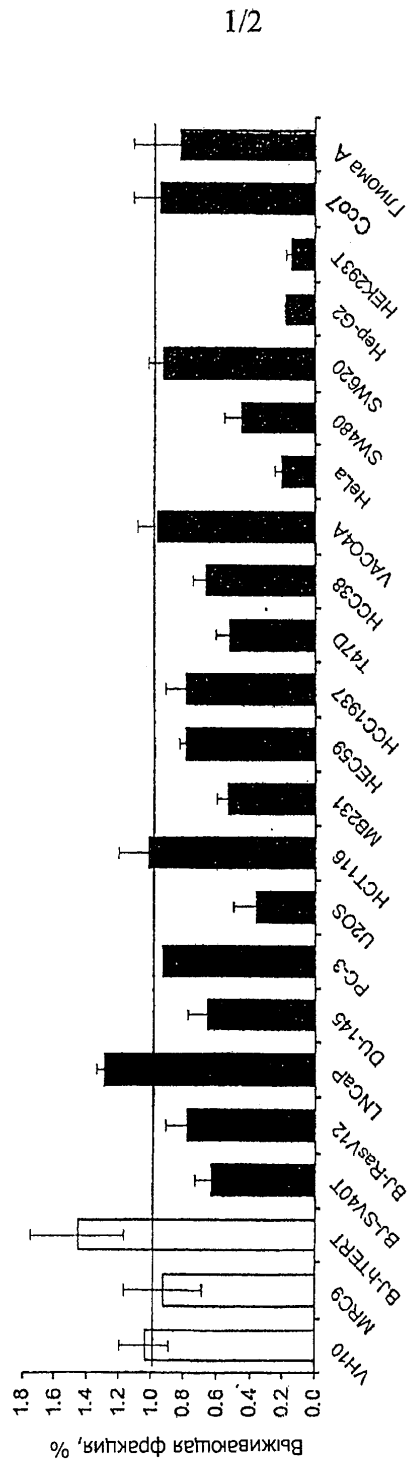
25  
17. Соединение для применения по п. 10, при этом лечение также включает лучевую терапию.

30

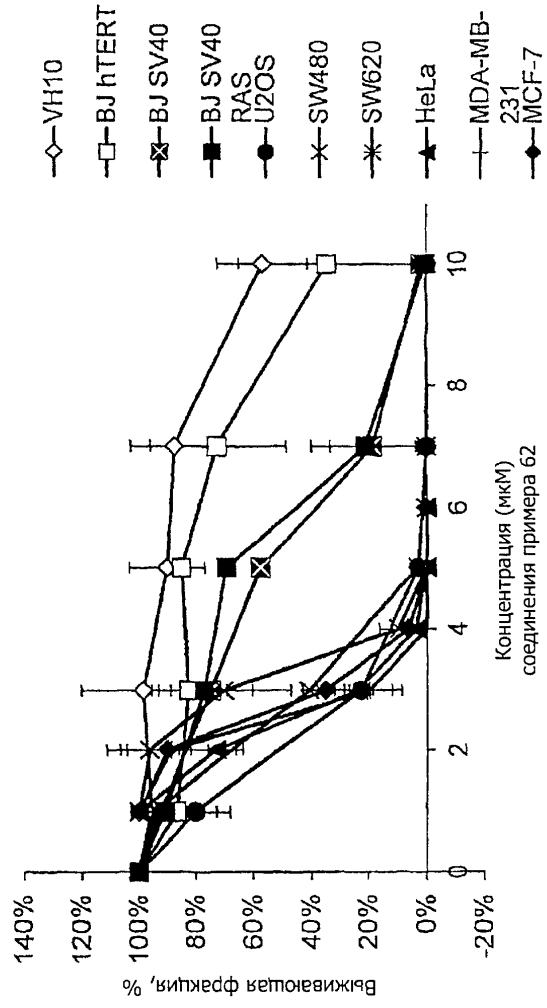
35

40

45



ФИГ. 1



ФИГ. 2