



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 100846

(13) C2

(51) МПК

C07D 213/74 (2006.01)  
C07D 239/48 (2006.01)  
C07D 239/95 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 451/02 (2006.01)  
C07D 453/02 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 473/16 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 487/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2009 05803	(72) Винахідник(и):	Мішелі П'єр-Ів (FR/US), Пей Уей (CN/US), Марсіл'є Томас Х. (US), Лу Уеншуо (CA/US), Чен Бей (CN/US), Уно Тетсуо (JP/US), Джін Юнхо (KR/US), Джіанг Тао (CN/US)
(22) Дата подання заявки:	20.11.2007	(73) Власник(и):	АЙЕРЕМ ЕЛЕЛСІ, 131 Front Street, P.O. Box HM 2899, Hamilton HM LX, Bermuda (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.02.2013	(74) Представник:	Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/869,299	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006/021454 A, 02.03.2006 WO 2005/016894 A, 24.02.2005 WO 2004/080980 A, 23.09.2004
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.12.2006		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.08.2009, Бюл.№ 15		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.02.2013, Бюл.№ 3		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2007/085304, 20.11.2007		

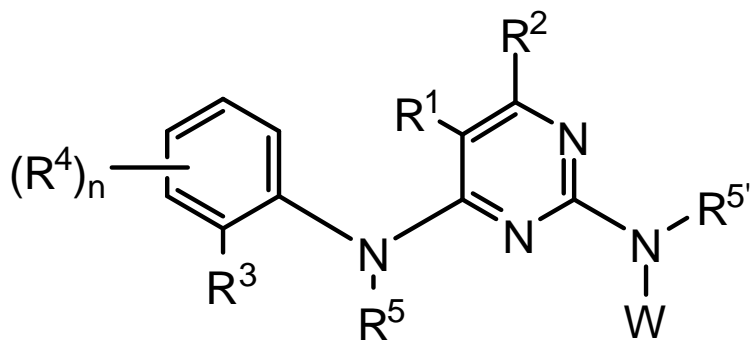
## (54) СПОЛУКИ ТА КОМПОЗИЦІЯ ЯК ІНГІБІТОРИ ПРОТЕЇНКАЗИ

### (57) Реферат:

Даний винахід описує нові похідні піримідину та піридину, їх фармацевтичні композиції та застосування таких сполук.

UA 100846 C2

Наприклад, похідні піримідину та піридину даного винаходу можуть бути використані для лікування, полегшення симптомів або профілактики стану, який чутливий до інгібування активності кінази анапластичної лімфоми (ALK), кінази місцевої адгезії (FAK), дзета-ланцюгзв'язаної протеїнкінази 70 (ZAP-70), інсуліноподібного фактора росту (IGF-1R) або їх комбінації.



Перехресні посилання до зв'язаних заявок

Дана заявка заявляє пріоритет до попередньої заявки США серійний номер 60/869,299, поданої 8 грудня 2006 року, яка включена у даний опис шляхом посилання у її повноті.

Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до інгібіторів протеїнкінази, більш особливо до нових похідних піримідину та піридину та їх фармацевтичних композицій, та їх застосування як фармацевтичні засоби.

Передумови створення винаходу

Кіназа анапластичної лімфоми (ALK), член суперсімейства рецепторів інсуліну рецепторних тирозин-кіназ, залучена у онкогенез у гематопоетичних та негематопоетичних пухлинах. Аберантна експресія непроецесованих ALK рецепторних білків описана у нейробластомах та гліобластомах; та ALK білки злиття зустрічаються у анапластичній велико-клітинній лімфомі. Дослідження ALK білків злиття також збільшило можливість нових терапевтичних лікувань для пацієнтів з ALK-позитивними злоякісними утвореннями. (Pulford et al., Cell. Mol. Life Sci. 61: 2939-2953 (2004)).

Кіназа місцевої адгезії (FAK) являє собою ключовий фермент у опосередкованому інтегрином ззовні-всередину сигнальному каскаді (D. Schlaepfer et al., Prog Biophys Mol Biol 1999, 71, 43578). Пусковим механізмом у каскаді сигнальної трансдукції є аутофосфорильовання Y397. Фосфорильований Y397 являє собою SH2 місце приєднання для Src сімейства тирозин-кіназ; прикріплення c-Src кінази фосфорильє інші тирозинові залишки у FAK. Серед них, фосфорильований Y925 стає місцем зв'язування для SH2 місця Grb2 невеликого сполучного білку. Це пряме прикріплення Grb2 до FAK являє собою одну з ключових стадій для активації низхідних цілей, таких як Ras-ERK2/MAP кіназний каскад.

Дзета-ланцюг-зв'язана протеїнкіназа 70 (ZAP-70), член протеїн-тирозин-кіназного сімейства, має потенційну прогностичну важливість при хронічному лімфолейкозі (CLL). ZAP-70, відома своєю важливістю у T та NK клітинному сигналюванні, але відсутня у нормальних периферичних B клітинах, експресується при більшості поганих прогнозів немутованого CLL та відсутня у більшості випадків з мутованими IgVH генами. ZAP-70 також експресується у меншій кількості інших B клітинних пухлин. (Orchard et al., Leuk. lymphoma 46: 1689-98 (2005)).

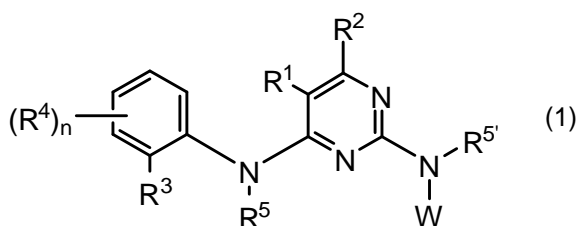
Сигналювання інсуліно-подібного фактору росту (IGF-1) сильно залучене у рак, з IGF-1 рецептором (IGF-1R) як домінуючим фактором. IGF-1R є важливим для пухлинного перетворення та виживання злоякісних клітин, але тільки частково залучений у нормальний ріст клітин. Передбачають, що націлювання на IGF-1R є багатообіцяючим варіантом для терапії раку. (Larsson et al., Br. J. Cancer 92: 2097-2101 (2005)).

Через пов'язані з хворобами ролі ALK, FAK, ZAP-70 та IGF-1R, існує постійна необхідність у сполуках, які можуть бути корисними для лікування та профілактики хвороби, яка чутлива до інгібування ALK, FAK, ZAP-70 та/або IGF-1R.

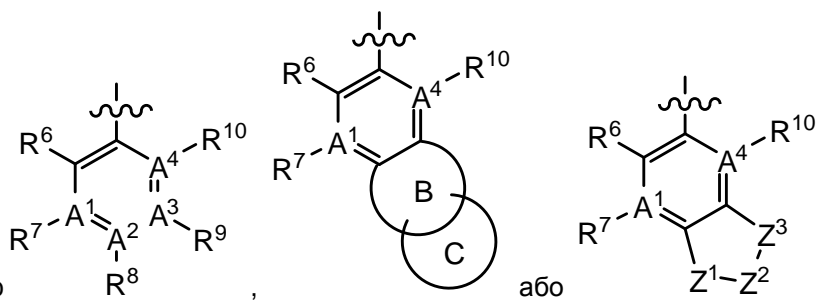
Розкриття даного винаходу

Даний винахід відноситься до нових похідних піримідину та піридину та до їх фармацевтичних композицій та до їх застосування як фармацевтичні засоби.

У одному аспекті, даний винахід забезпечує сполуку, що має Формулу (1):



або її фармацевтично прийнятні солі; у якій



W являє собою  
 $A^1$  та  $A^4$  незалежно являють собою C або N;  
 кожен  $A^2$  та  $A^3$  являє собою C, або один з  $A^2$  та  $A^3$  являє собою N, коли  $R^6$  та  $R^7$  утворюють  
 кільце;

В та С незалежно являють собою необов'язково заміщене 5-7 членне карбоциклічне кільце, арил, гетероарил або гетероциклічне кільце, що містить N, O або S;

$Z^1$ ,  $Z^2$  та  $Z^3$  незалежно являють собою  $NR^{11}$ ,  $C=O$ ,  $CR-OR$ ,  $(CR_2)_{1-2}$  або  $=C-R^{12}$ ;

$R^1$  та  $R^2$  незалежно являють собою гало групу,  $OR^{12}$ ,  $NR(R^{12})$ ,  $SR^{12}$ , або необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл або  $C_{2-6}$  алкініл; або один з  $R^1$  та  $R^2$  являє собою H;

$R^3$  являє собою  $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$ ,  $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$ ,  $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$ ,  $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$  або ціано групу;

$R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^{10}$  незалежно являють собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл або  $C_{2-6}$  алкініл;  $OR^{12}$ ,  $NR(R^{12})$ , гало групу, нітро групу,  $SO_2R^{12}$ ,  $(CR_2)_pR^{13}$  або X; або  $R^4$ ,  $R^7$  та  $R^{10}$  незалежно являють собою H;

$R^5$  та  $R^{5'}$  незалежно являють собою H або  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^8$  та  $R^9$  незалежно являють собою  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, гало групу або X, або один з  $R^8$  та  $R^9$  являє собою H, коли  $R^1$  та  $R^2$  утворюють кільце; та за умови, що один з  $R^8$  та  $R^9$  являє собою X;

альтернативно,  $R^1$  та  $R^2$ , або  $R^6$  та  $R^7$ ,  $R^7$  та  $R^8$ , або  $R^9$  та  $R^{10}$ , при приєднанні до атому вуглецю можуть утворювати необов'язково заміщене 5-7 членне моноциклічне або сконденсоване карбоциклічне кільце, арил, або гетероарил або гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S; або  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  та  $R^{10}$  являють собою відсутні члени при приєднанні до N;

$R^{11}$  являє собою H,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $(CR_2)_pCO_{1-2}R$ ,  $(CR_2)_pOR$ ,  $(CR_2)_pR^{13}$ ,  $(CR_2)_pNRR^{12}$ ,  $(CR_2)_pCONRR^{12}$  або  $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$ ;

$R^{12}$  та  $R^{13}$  незалежно являють собою необов'язково заміщене 3-7 членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, або 5-7-членне гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S; арил або гетероарил; або  $R^{12}$  являє собою H,  $C_{1-6}$  алкіл;

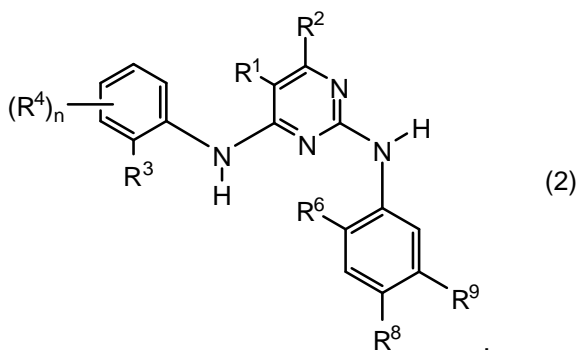
X являє собою  $(CR_2)_qY$ , ціано групу,  $CO_{1-2}R^{12}$ ,  $CONR(R^{12})$ ,  $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$ ,  $CONR(CR_2)_pOR^{12}$ ,  $CONR(CR_2)_pSR^{12}$ ,  $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$  або  $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$ ;

Y являє собою необов'язково заміщене 3-12-членне карбоциклічне кільце, 5-12-членний арил, або 5-12-членний гетероарил або гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S, та прикріплений до  $A^2$  або  $A^3$  або обох через атом вуглецю зазначеного гетероарилу або гетероциклічного кільця, коли q у  $(CR_2)_qY$  являє собою 0; та

n, p та q незалежно являють собою 0-4.

У представлений вище Формулі (1),  $R^1$  може являти собою гало групу або  $C_{1-6}$  алкіл;  $R^2$  являє собою H або  $NH_2$ ; або  $R^1$  та  $R^2$  разом утворюють необов'язково заміщений 5-6 членний арил або гетероарил або гетероциклічне кільце, що включає 1-3 атоми азоту. У інших прикладах,  $R^3$  у Формулі (1) може являти собою  $SO_2R^{12}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NRR^{12}$ ,  $CO_2NH_2$ ,  $CONRR^{12}$ ,  $CO_{1-2}R^{12}$ , або ціано групу; та  $R^{12}$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, необов'язково заміщений  $C_{3-7}$  циклоалкіл,  $C_{3-7}$  циклоалкеніл, піролідініл, піперазініл, піперидиніл, морфолініл або азетидиніл. У інших додаткових прикладах,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^7$  та  $R^{10}$  у Формулі (1) незалежно являють собою H, та n являє собою 0. У інших прикладах,  $R^6$  у Формулі (1) може являти собою гало групу або  $OR^{12}$ , та  $R^{12}$  являє собою  $C_{1-6}$  алкіл.

У одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають Формулу (2):



у якій  $R^1$  являє собою гало групу або  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^2$  являє собою H; або

$R^1$  та  $R^2$  разом утворюють необов'язково заміщене 5-6 членне гетероарильне або  
5 гетероциклічне кільце, що включає один або два атоми азоту;

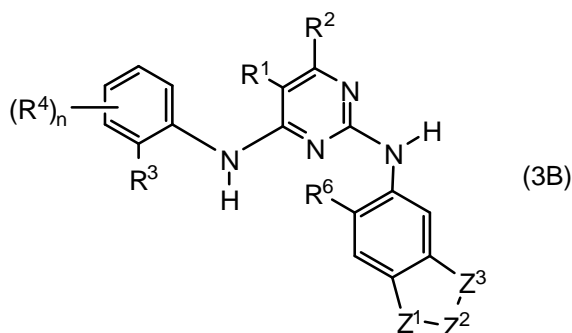
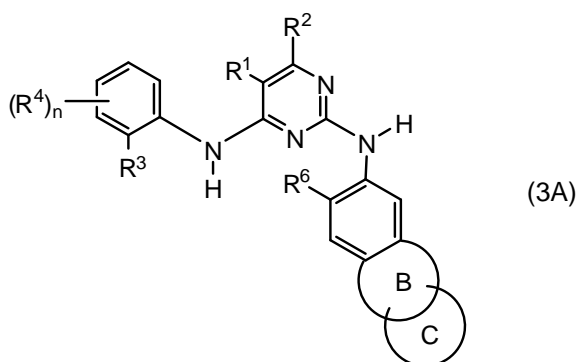
$R^6$  являє собою ізопропокси або метокси групу;

один з  $R^8$  та  $R^9$  являє собою  $(CR_2)_q Y$  та інший являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, ціано групу,  $CO_{1-2}R^{12}$ ,  $CONR(R^{12})$  або  $CONR(CR_2)_p NR(R^{12})$ ;

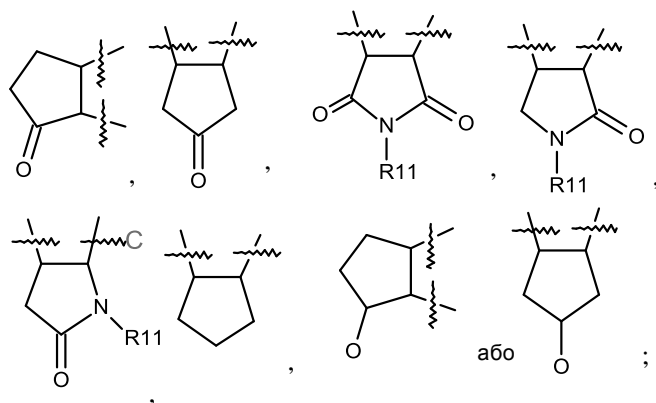
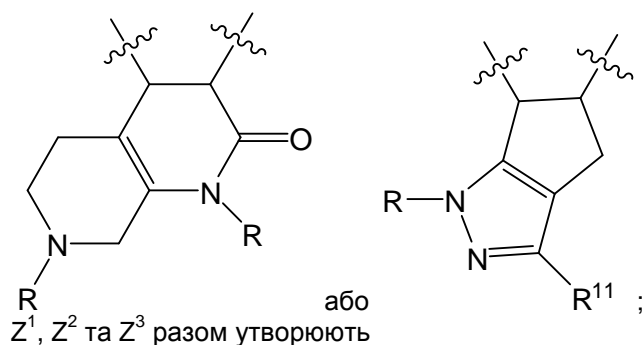
$Y$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{3-7}$  циклоалкіл,  $C_{3-7}$  циклоалкеніл, або феніл; або  $Y$   
10 являє собою піридил, піразоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, тіазоліл, бензімідазоліл, піролідиніл, піперазиніл, піперидиніл, морфолініл, азетидиніл, гептаметиленимін або октаметиленимін, кожен з яких прикріплений до фенільного кільця через атом вуглецю, коли  $q$  у  $(CR_2)_q Y$  являє собою 0;  $p$  являє собою 0-1; та  $q$  являє собою 0-4.

15 У представленій вище Формулі (2), один з  $R^8$  та  $R^9$  може являти собою  $(CR_2)_q Y$  та інший являє собою  $C_{1-6}$  алкіл; та  $p$  та  $q$  незалежно являють собою 0. У деяких прикладах,  $Y$  являє собою піролідиніл, піперидиніл, азетидиніл. У інших прикладах,  $R^1$  являє собою гало групу або  $C_{1-6}$  алкіл; та  $R^2$  являє собою H.

20 У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають Формулу (3A) або (3B):



у якій B та C разом утворюють



або їх таутомери;

$R^1$  являє собою гало групу або  $C_{1-6}$  алкіл;

5  $R^2$  являє собою  $H$ ; або

R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> разом утворюють необов'язково заміщене 5-7 членне карбоциклічне кільце, арил, або гетероарил або гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S; та

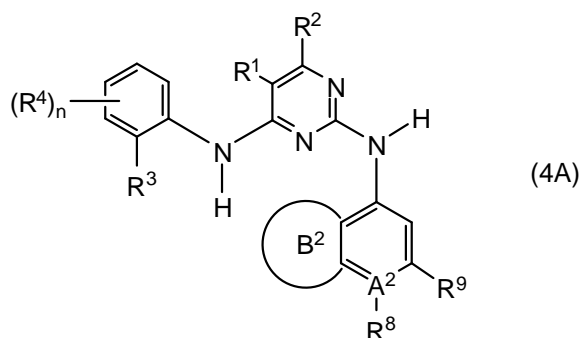
R<sup>6</sup> являє собою ізопропокси або метокси групу.

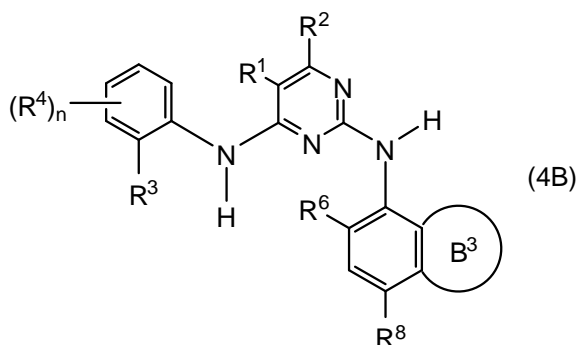
10 У представлений вище Формулі (3A) або (3B), кожен  $R^{11}$  може являти собою  $(CR_2)_pCO_{1-2}R$ ,  $(CR_2)_pOR$ ,  $(CR_2)_pR^{13}$ ,  $(CR_2)_pNRR^{12}$  або  $(CR_2)_pCONRR^{12}$ ,

R та R<sup>12</sup> незалежно являють собою H або C<sub>1-6</sub> алкіл; та

R<sup>13</sup> являє собою необов'язково заміщений піперидиніл, азетидиіл, тетрагідропіраніл, циклогексил, морфолініл, піролідиніл, гептаметиленімін, октаметиленімін, біциклічну амінну або діамінну похідну, хінуклідин-3-іл, 8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-6-ил], або 9-метил-9-аза-біцикло[4.2.1]нон-7-іл.

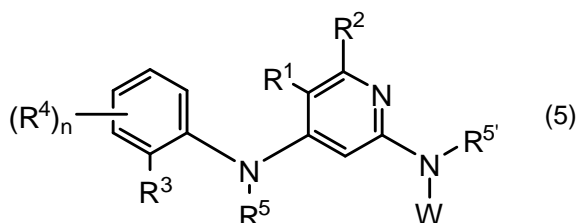
У ще одному іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають Формулу (4A) або Формулу (4B):



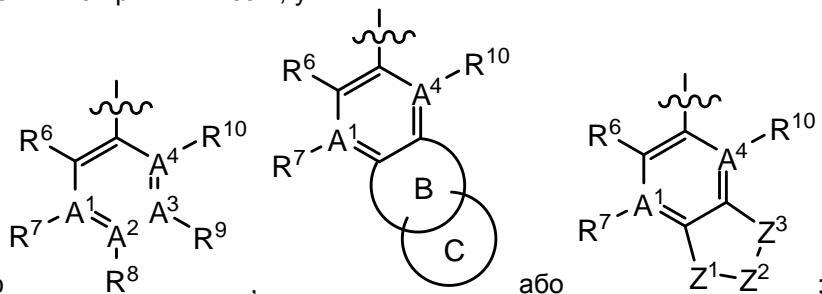


у якій  $R^1$  являє собою гало групу або  $C_{1-6}$  алкіл;  
 $R^2$  являє собою H; або  
 $R^1$  та  $R^2$  разом утворюють необов'язково заміщене 5-7 членне карбоциклічне кільце, арил,  
 5 або гетероарил або гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S;  
 $R^6$  являє собою ізопропокси або метокси групу; та  
 $B^2$  та  $B^3$  незалежно являють собою необов'язково заміщений 5-6 членний арил або  
 гетероарил, що містить N, O або S.

У іншому аспекті, даний винахід забезпечує сполуки, що мають Формулу (5):



або їх фармацевтично прийнятні солі; у якій



W являє собою  
 $A^1$  та  $A^4$  незалежно являють собою C або N;  
 15 кожен  $A^2$  та  $A^3$  являє собою C, або один з  $A^2$  та  $A^3$  являє собою N, коли  $R^6$  та  $R^7$  утворюють  
 кільце;

B та C незалежно являють собою необов'язково заміщене 5-7 членне карбоциклічне кільце,  
 арил, гетероарил або гетероциклічне кільце, що містить N, O або S;

$Z^1$ ,  $Z^2$  та  $Z^3$  незалежно являють собою  $NR^{11}$ ,  $C=O$ ,  $CR-OR$ ,  $(CR_2)_{1-2}$  або  $=C-R^{12}$ ;

20  $R^1$  та  $R^2$  незалежно являють собою гало групу,  $OR^{12}$ ,  $NR(R^{12})$ ,  $SR^{12}$ , або необов'язково  
 заміщений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл або  $C_{2-6}$  алкініл; або один з  $R^1$  та  $R^2$  являє собою H;

$R^3$  являє собою  $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$ ,  $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$ ,  $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$ ,  $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$  або  
 ціано групу;

25  $R^4$ ,  $R^6$ , та  $R^7$  та  $R^{10}$ , коли прикріплені до атому вуглецю, незалежно являють собою H,  
 необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл або  $C_{2-6}$  алкініл;  $OR^{12}$ ,  $NR(R^{12})$ , гало групу, нітро  
 групу,  $SO_2R^{12}$ ,  $(CR_2)_pR^{13}$  або X; за умови, що  $R^6$  та  $R^7$  обидва не являють собою H;

$R^5$  та  $R^{5a}$  незалежно являють собою H або  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^8$  та  $R^9$  незалежно являють собою  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, гало групу або X, або  
 один з  $R^8$  та  $R^9$  являє собою H; та за умови, що один з  $R^8$  та  $R^9$  являє собою X;

30 альтернативно,  $R^1$  та  $R^2$ , або  $R^6$  та  $R^7$ ,  $R^7$  та  $R^8$ , або  $R^9$  та  $R^{10}$ , при приєднанні до атому  
 вуглецю, можуть утворювати необов'язково заміщене 5-7 членне моноциклічне або  
 сконденсоване карбоциклічне кільце, арил, або гетероарил або гетероциклічне кільце, що  
 включає N, O та/або S; або  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  та  $R^{10}$  являють собою відсутні члени при приєднанні до N;

$R^{11}$  являє собою  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $(CR_2)_pCO_{1-2}R$ ,  $(CR_2)_pOR$ ,  $(CR_2)_pR^{13}$ ,  $(CR_2)_pNRR^{12}$ ,  $(CR_2)_pCONRR^{12}$  або  $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$ ;

$R^{12}$  та  $R^{13}$  незалежно являють собою необов'язково заміщене 3-7 членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, або 5-7-членне гетероциклічне кільце, що включає

5  $N$ ,  $O$  та/або  $S$ ; арил або гетероарил; або  $R^{12}$  являє собою  $H$ ,  $C_{1-6}$  алкіл;

$X$  являє собою  $(CR_2)_qY$ , ціано групу,  $CO_{1-2}R^{12}$ ,  $CONR(R^{12})$ ,  $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$ ,  $CONR(CR_2)_pOR^{12}$ ,  $CONR(CR_2)_pSR^{12}$ ,  $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$  або  $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$ ;

$Y$  являє собою необов'язково заміщене 3-12-членне карбоциклічне кільце, 5-12-членний арил, або 5-12-членний гетероарил або гетероциклічне кільце, що включає  $N$ ,  $O$  та/або  $S$ , та прикріплений до  $A^2$  або  $A^3$  або обох через атом вуглецю зазначеного гетероарилу або гетероциклічного кільця, коли  $q$  у  $(CR_2)_qY$  являє собою  $0$ ; та

$n$ ,  $p$  та  $q$  незалежно являють собою  $0-4$ .

У ще одному іншому аспекті, даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції, що включають сполуку, яка має Формулу (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) або (5), та фармацевтично прийнятний наповнювач.

У ще одному іншому аспекті, даний винахід забезпечує способи модулювання ALK, FAK, ZAP-70 та/або IGF-1R, що включають введення у систему або суб'єкт, якому це необхідно, терапевтично ефективної кількості сполуки, що має Формулу (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) або (5), або її фармацевтично прийнятних солей або фармацевтичної композиції, таким чином, модулюючи зазначені ALK, FAK, ZAP-70 та/або IGF-1R. Даний винахід також забезпечує способи лікування, полегшення або запобігання стану, який реагує на інгібування ALK, FAK, ZAP-70 та/або IGF-1R, що включають введення у систему або суб'єкт, якому це необхідно, терапевтично ефективної кількості сполуки, що має Формулу (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) або (5), або її фармацевтично прийнятних солей або фармацевтичної композиції, та необов'язково у комбінації з другим терапевтичним агентом, за допомогою якого лікують зазначений стан. Альтернативно, даний винахід забезпечує застосування сполуки, що має Формулу (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) або (5) у виробництві лікарського засобу для лікування стану, опосередкованого ALK, FAK, ZAP-70 та/або IGF-1R. У певних варіантах втілення, сполуки даного винаходу можуть бути використані окремо або у комбінації з другим терапевтичним агентом для лікування стану, опосередкованого ALK, де зазначений стан являє собою аутоімунну хворобу, реакцію "трансплантат проти хазяїна", інфекційну хворобу або клітинний проліферативний розлад.

Більш того, даний винахід забезпечує способи лікування клітинного проліферативного розладу, що включають введення у систему або суб'єкт, якому необхідне таке лікування, ефективної кількості сполуки, що має Формулу (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) або (5), або її фармацевтично прийнятних солей або фармацевтичних композицій, та необов'язково у комбінації з другим терапевтичним агентом, за допомогою якого лікують зазначений стан. Альтернативно, даний винахід забезпечує застосування сполуки, що має Формулу (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) або (5), у виробництві лікарського засобу для лікування клітинного проліферативного розладу. У певних прикладах, сполуки даного винаходу можуть бути використані окремо або у комбінації з хімотерапевтичним агентом для лікування клітинного проліферативного розладу, включаючи, не обмежуючись наведеними, такі як: лімфома, остеосаркома, меланома, або пухлина молочної залози, нирки, передміхурової залози, колоректальної області, щитовидної залози, яєчника, підшлункової залози, нервових клітин, легені, матки або шлунково-кишкового тракту.

У описаних вище способах для застосування сполук даного винаходу, сполука, що має Формулу (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) або (5), може бути введена у систему, що включає клітини або тканини, або ссавцевому суб'єкту, такому як людина або тварина.

#### Визначення

"Алкіл" відноситься до залишку та як структурний елемент інших груп, наприклад, гало-заміщений-алкіл та алкокси група, та може бути лінійно-ланцюговим або розгалуженим. Необов'язково заміщений алкіл, алкеніл або алкініл, як використано у цьому описі, може бути необов'язково галогенований (наприклад,  $CF_3$ ), або може мати один або більшу кількість вуглеців, які є заміщеними або заміненіми гетероатомом, таким як  $NR$ ,  $O$  або  $S$  (наприклад,  $-OCH_2CH_2O-$ , алкілтіоли, тіоалкокси, алкіламіни, тощо).

"Арил" відноситься до моноциклічного або сконденсованого біциклічного ароматичного кільця, що містить вуглецеві атоми. "Арилен" являє собою двовалентний радикал, одержаний з арильної групи. Наприклад, арильна група може являти собою феніл, інденіл, інданіл, нафтил, або 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл, який може бути необов'язково заміщений у орто, мета або пара положенні.

"Гетероарил", як використано у цьому описі, визначається як описано вище для арилу, де



один або більша кількість кільцевих членів являє собою гетероатом. Приклади гетероарилів включають, не обмежуючись наведеними, піридил, піразиніл, індоліл, індазоліл, хіноксалініл, хінолініл, бензофураніл, бензопіраніл, бензотіопіраніл, бензо[1,3]діоксол, імідазоліл, бензо-імідазоліл, піримідиніл, фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, триазоліл, бензотриазоліл, тетразоліл, піразоліл, тієніл, піроліл, ізохінолініл, пуриніл, тіазоліл, тетразиніл, бензотіазоліл, оксадіазоліл, бензоксадіазоліл, тощо.

"Карбоциклічне кільце", як використано у цьому описі, відноситься до насиченого або частково ненасиченого, моноциклічного, сконденсованого біциклічного або місткового поліциклічного кільця, що містить атоми вуглецю, які можуть бути необов'язково заміщені, наприклад, за допомогою =O. Приклади карбоциклічних кілець включають, не обмежуючись наведеними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропілен, циклогексанон, тощо.

"Гетероциклічне кільце", як використано у цьому описі, визначається як описано вище для карбоциклічного кільця, де один або більша кількість кільцевих атомів вуглецю являють собою гетероатом. Наприклад, гетероциклічне кільце може містити N, O, S, -N=, -S-, -S(O), -S(O)<sub>2</sub>-, або -NR-, де R може являти собою водень, C<sub>1-4</sub>алкіл або захисну групу. Приклади гетероциклічних кілець включають, не обмежуючись наведеними, морфоліно, піролідиніл, піролідиніл-2-он, піперазиніл, піперидиніл, піперидиніллон, 1,4-діокса-8-аза-спіро[4.5]дец-8-ил, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл тощо. Гетероциклічні кільця, як використано у цьому описі, можуть включати біциклічні аміни та біциклічні діаміни.

Вважають, що терміни "спів-введення" або "комбіноване введення" або подібні, як використано у цьому описі, включають введення вибраних терапевтичних агентів одному пацієнту, та, як передбачають, включають лікувальні режими, у яких агенти не обов'язково вводять тим же самим шляхом введення або у той самий час.

Термін "фармацевтична комбінація", як використано у цьому описі, означає продукт, який одержують після змішування або об'єднання активних інгредієнтів та включає як фіксовані, так і нефіксовані комбінації активних інгредієнтів. Термін "фіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполуку Формули (1) та спів-агент, обидва вводять пацієнту одночасно у формі однієї одиниці або дози. Термін "нефіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад, сполуку Формули (1) та спів-агент, обидва вводять пацієнту як окремі одиниці або одночасно, паралельно або послідовно без специфічних обмежень часу, де таке введення забезпечує терапевтично ефективні рівні активних інгредієнтів у організмі пацієнта. Останню також застосовують для лікування сумішами, наприклад, введення трьох або більшої кількості активних інгредієнтів.

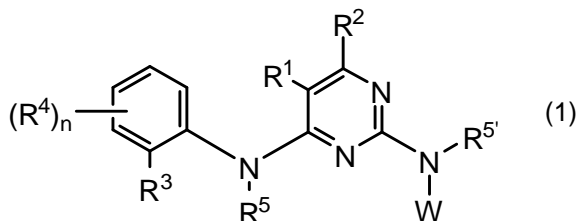
Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість заданої сполуки, яка буде викликати біологічну або медичну реакцію у клітині, тканині, органі, системі, тварині або людині, яку шукають дослідники, ветеринари, лікарі або інші клініцисти.

Термін "вводити" або "введення" заданої сполуки означає забезпечення сполуки даного винаходу та її проліків суб'єкту, який потребує лікування.

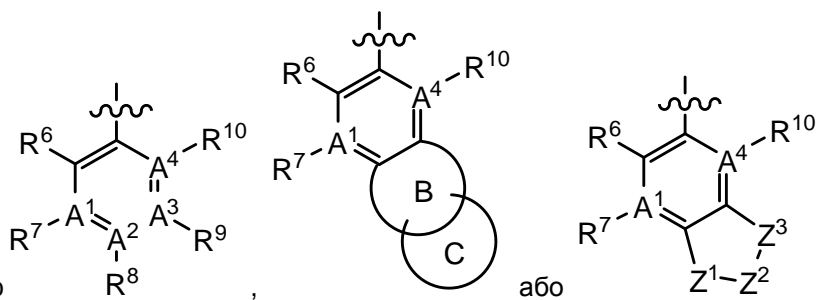
Способи здійснення даного винаходу

Даний винахід забезпечує нові похідні піримідину та піридину та їх фармацевтичні композиції, та способи застосування таких сполук.

У одному аспекті, даний винахід забезпечує сполуку, що має Формулу (1):



або її фармацевтично прийнятні солі; де



W являє собою  
 $A^1$  та  $A^4$  незалежно являють собою C або N;  
 кожен  $A^2$  та  $A^3$  являє собою C, або один з  $A^2$  та  $A^3$  являє собою N, коли  $R^6$  та  $R^7$  утворюють  
 кільце;

В та С незалежно являють собою необов'язково заміщене 5-7-членне карбоциклічне кільце, арил, гетероарил або гетероциклічне кільце, що містить N, O або S;

$Z^1$ ,  $Z^2$  та  $Z^3$  незалежно являють собою  $NR^{11}$ ,  $C=O$ ,  $CR-OR$ ,  $(CR_2)_{1-2}$  або  $=C-R^{12}$ ;

$R^1$  та  $R^2$  незалежно являють собою гало групу,  $OR^{12}$ ,  $NR(R^{12})$ ,  $SR^{12}$ , або необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл або  $C_{2-6}$  алкініл; або один з  $R^1$  та  $R^2$  являє собою H;

$R^3$  являє собою  $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$ ,  $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$ ,  $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$ ,  $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$  або ціано групу;

$R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  та  $R^{10}$  незалежно являють собою необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл або  $C_{2-6}$  алкініл;  $OR^{12}$ ,  $NR(R^{12})$ , гало групу, нітро групу,  $SO_2R^{12}$ ,  $(CR_2)_pR^{13}$  або X; або  $R^4$ ,  $R^7$  та  $R^{10}$  незалежно являють собою H;

$R$ ,  $R^5$  та  $R^{5'}$  незалежно являють собою H або  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^8$  та  $R^9$  незалежно являють собою  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл, гало групу або X, або один з  $R^8$  та  $R^9$  являє собою H, коли  $R^1$  та  $R^2$  утворюють кільце; та за умови, що один з  $R^8$  та  $R^9$  являє собою X;

альтернативно,  $R^1$  та  $R^2$ , або  $R^6$  та  $R^7$ ,  $R^7$  та  $R^8$ , або  $R^9$  та  $R^{10}$ , при приєднанні до атому вуглецю можуть утворювати необов'язково заміщене 5-7 членне моноциклічне або сконденсоване карбоциклічне кільце, арил, або гетероарил або гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S; або  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  та  $R^{10}$  являють собою відсутні члени при приєднанні до N;

$R^{11}$  являє собою H,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $(CR_2)_pCO_{1-2}R$ ,  $(CR_2)_pOR$ ,  $(CR_2)_pR^{13}$ ,  $(CR_2)_pNRR^{12}$ ,  $(CR_2)_pCONRR^{12}$  або  $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$ ;

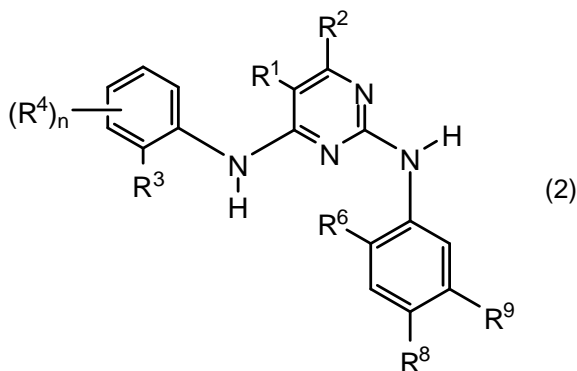
$R^{12}$  та  $R^{13}$  незалежно являють собою необов'язково заміщене 3-7 членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, або 5-7-членне гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S; арил або гетероарил; або  $R^{12}$  являє собою H,  $C_{1-6}$  алкіл;

X являє собою  $(CR_2)_qY$ , ціано групу,  $CO_{1-2}R^{12}$ ,  $CONR(R^{12})$ ,  $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$ ,  $CONR(CR_2)_pOR^{12}$ ,  $CONR(CR_2)_pSR^{12}$ ,  $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$  або  $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$ ;

Y являє собою необов'язково заміщене 3-12 -членне карбоциклічне кільце, 5-12-членний арил, або 5-12-членний гетероарил або гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S, та прикріплений до  $A^2$  або  $A^3$  або обох через атом вуглецю зазначеного гетероарилу або гетероциклічного кільця, коли q у  $(CR_2)_qY$  являє собою 0; та

n, p та q незалежно являють собою 0-4.

У одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають Формулу (2):



у якій  $R^1$  являє собою гало групу або  $C_{1-6}$  алкіл;

$R^2$  являє собою H; або

$R^1$  та  $R^2$  разом утворюють необов'язково заміщене 5-6 членне гетероарильне або

гетероциклічне кільце, що включає один або два атоми азоту;

$R^6$  являє собою ізопропокси або метокси групу;

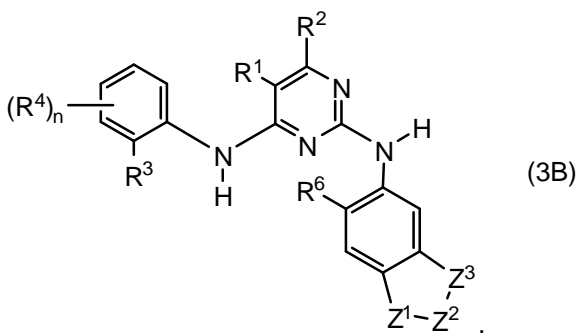
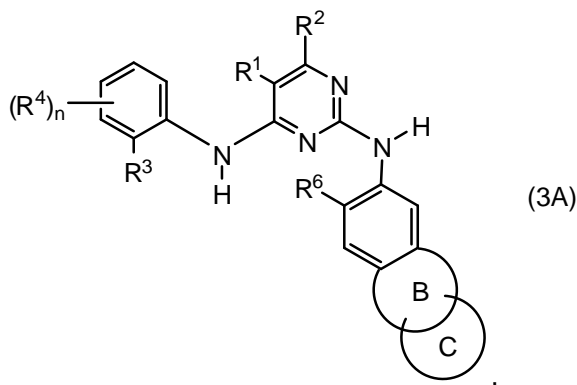
один з  $R^8$  та  $R^9$  являє собою  $(CR_2)_qY$  та інший являє собою  $C_{1-6}$  алкіл, ціано групу,  $CO_{1-2}R^{12}$ ,  $CONR(R^{12})$  або  $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$ ;

5  $Y$  являє собою необов'язково заміщений  $C_{3-7}$  циклоалкіл,  $C_{3-7}$  циклоалкеніл, або феніл; або  $Y$  являє собою піридил, піразоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, тіазоліл, бензімідазоліл, піролідиніл, піперазиніл, піперидиніл, морфолініл, азетидиніл, гептаметиленімін або октаметиленімін, кожен з яких прикріплений до фенільного кільця через атом вуглецю, коли  $q$  у  $(CR_2)_qY$  являє собою 0;

$p$  являє собою 0-1; та

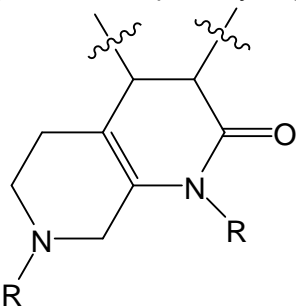
10  $q$  являє собою 0-4.

У іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають Формулу (3A) або (3B):



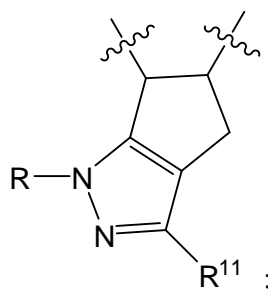
15

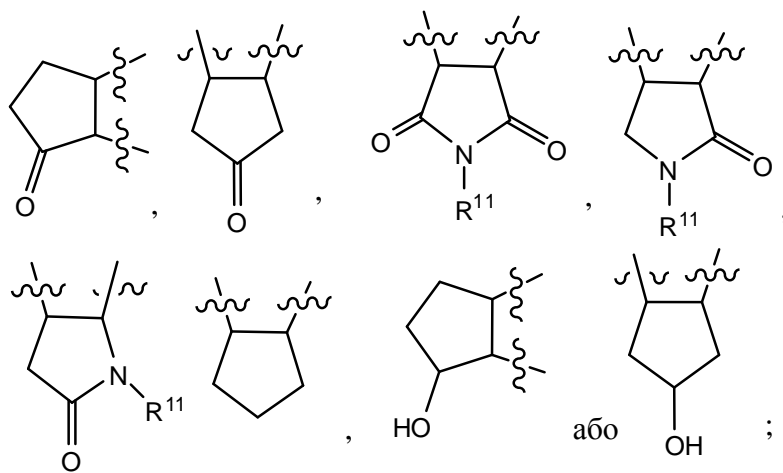
у якій B та C разом утворюють



або

$Z^1$ ,  $Z^2$  та  $Z^3$  разом утворюють





або їх таутомери;

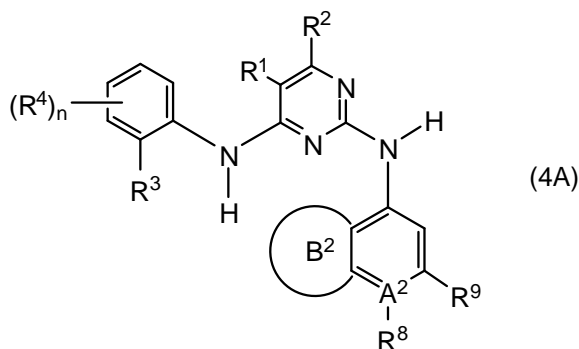
R<sup>1</sup> являє собою гало групу або C<sub>1-6</sub> алкіл;

R<sup>2</sup> являє собою H; або

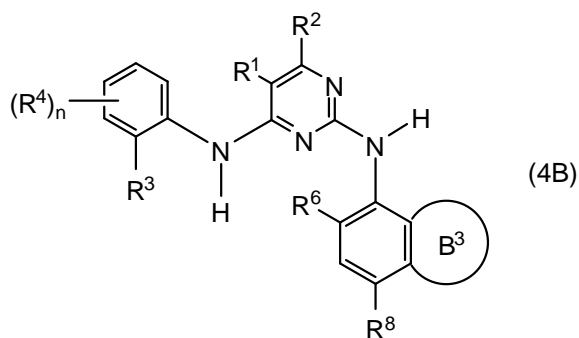
5 R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> разом утворюють необов'язково заміщене 5-7 членне карбоциклічне кільце, арил, або гетероарил або гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S; та

R<sup>6</sup> являє собою ізопропокси або метокси групу.

У ще одному іншому варіанті втілення, даний винахід забезпечує сполуки, що мають Формулу (4A) або Формулу (4B):



10



у якій R<sup>1</sup> являє собою гало групу або C<sub>1-6</sub> алкіл;

R<sup>2</sup> являє собою H; або

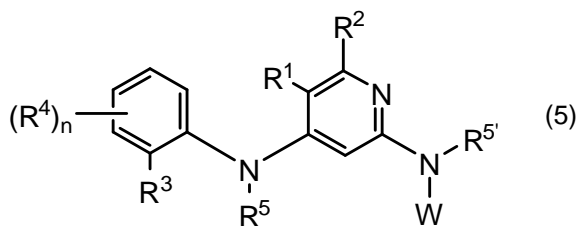
15 R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> разом утворюють необов'язково заміщене 5-7 членне карбоциклічне кільце, арил, або гетероарил або гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S;

R<sup>6</sup> являє собою ізопропокси або метокси групу; та

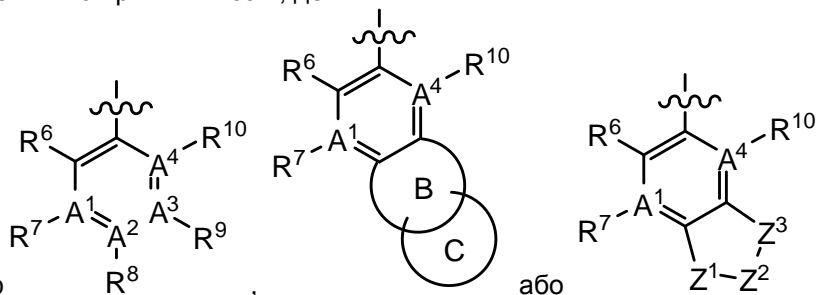
B<sup>2</sup> та B<sup>3</sup> незалежно являють собою необов'язково заміщений 5-6 членний арил або гетероарил, що містить N, O або S.

У іншому аспекті, даний винахід забезпечує сполуки, що мають Формулу (5):

20



або їх фармацевтично прийнятні солі; де



W являє собою

A<sup>1</sup> та A<sup>4</sup> незалежно являють собою C або N;

кожен A<sup>2</sup> та A<sup>3</sup> являє собою C, або один з A<sup>2</sup> та A<sup>3</sup> являє собою N, коли R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> утворюють кільце;

B та C незалежно являють собою необов'язково заміщене 5-7 членне карбоциклічне кільце, арил, гетероарил або гетероциклічне кільце, що містить N, O або S;

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> та Z<sup>3</sup> незалежно являють собою NR<sup>11</sup>, C=O, CR-OR, (CR<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub> або =C-R<sup>12</sup>;

R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> незалежно являють собою гало групу, OR<sup>12</sup>, NR(R<sup>12</sup>), SR<sup>12</sup>, або необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл або C<sub>2-6</sub> алкініл; або один з R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> являє собою H;

R<sup>3</sup> являє собою (CR<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SO<sub>2</sub>NRR<sup>12</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CO<sub>1-2</sub>R<sup>12</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CONRR<sup>12</sup> або ціано групу;

R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, та R<sup>7</sup> та R<sup>10</sup>, коли прикріплені до атому вуглецю, незалежно являють собою H, необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл або C<sub>2-6</sub> алкініл; OR<sup>12</sup>, NR(R<sup>12</sup>), гало групу, нітро групу, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>13</sup> або X; за умови, що R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> обидва не являють собою H;

R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup> та R<sup>5''</sup> незалежно являють собою H або C<sub>1-6</sub> алкіл;

R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> незалежно являють собою C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, гало групу або X, або один з R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> являє собою H; та за умови, що один з R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> являє собою X;

альтернативно, R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>, або R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup>, або R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup>, при приєднанні до атому вуглецю, можуть утворювати необов'язково заміщене 5-7 членне моноциклічне або сконденсоване карбоциклічне кільце, арил, або гетероарил або гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S; або R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> являють собою відсутні члени при приєднанні до N;

R<sup>11</sup> являє собою H, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>1-2</sub>R, (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR, (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>13</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR<sup>12</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CONRR<sup>12</sup> або (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SO<sub>1-2</sub>R<sup>12</sup>;

R<sup>12</sup> та R<sup>13</sup> незалежно являють собою необов'язково заміщене 3-7 членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, або 5-7-членне гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S; арил або гетероарил; або R<sup>12</sup> являє собою H, C<sub>1-6</sub> алкіл;

X являє собою (CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Y, ціано групу, CO<sub>1-2</sub>R<sup>12</sup>, CONR(R<sup>12</sup>), CONR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR(R<sup>12</sup>), CONR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>12</sup>, CONR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>12</sup>, CONR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>12</sup> або (CR<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR(CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>12</sup>;

Y являє собою необов'язково заміщене 3-12 -членне карбоциклічне кільце, 5-12-членний арил, або 5-12-членний гетеро арил або гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S, та прикріплений до A<sup>2</sup> або A<sup>3</sup> або обох через атом вуглецю зазначеного гетероарилу або гетероциклічного кільця, коли q у (CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Y являє собою 0; та

n, p та q незалежно являють собою 0-4.

У кожній з описаних вище формул, Y або R<sup>13</sup> незалежно являють собою гетероциклічні кільця, які можуть являти собою біциклічний амін або біциклічний діамін. Приклади біциклічного аміну та біциклічних діамінів включають, не обмежуючись наведеними, такі як: необов'язково заміщений гексанметиленімін; гептаметиленімін; хінуклідин; 3-азабіцикло[3,3,0]октан; 3,8-діазабіцикло[3,2,1]октан; октагідро-1Н-піридо[3,4-С]азепін; октагідропіролізин; 6-азабіцикло[3,2,1]октан; 3-азабіцикло[3,2,1]октан; 2,5-діазабіцикло[2,2,1]гептан; 1-азабіцикло[2,2,1]гептан; 2-азабіцикло[2,2,1]гептан; 1,4-діазабіцикло[4,4,0]декан; 1,4-діазабіцикло[4,3,0]нонан; 1-азабіцикло[3,2,1]октан; 3-азабіцикло[3,3,0]октан; 8-азабіцикло[3,2,1]октан; 3,9-діазабіцикло[4,2,1]нонан; октагідропіроло[3,4-С]пірол;

октагідропіроло[3,4-В]пірол; гексагідропіроло[3,2-В]пірол; гексагідропіроло[3,2-С]пірол; 1,4-діазаціклооктан; 1,5-діазаціклооктан; 3,7-діазабіцикло[4,2,0]октан; 3,7-діазабіцикло[3,3,1]нонан; октагідропіроло[3,4-С]піридин; октагідропіроло[3,4-В]піридин; октагідроциклопента[С]піролідін; гексагідроциклопента[С]піролідін; 8-азабіцикло[3,2,1]октан; декагідрохінолін;

5 декагідроізохінолін; декагідропіридо[3,4-В]азепін; декагідропіридо[4,3-В]азепін; 9-азабіцикло[3,3,1]нонан; біспідин; 3-азабіцикло[3,1,0]гексан; 8-азабіцикло[3,2,1]октан; 2-азабіцикло[3,3,1]нонан; тетрагідрохінолін; тетрагідроізохінолін; 2,5-діазабіцикло[2,2,2]октан; декагідро-2,7-нафтиридин; 1,4-діазепан; азонан; октагідро-1Н-індол; октагідро-1Н-ізоіндол; 2-азабіцикло[3,3,0]октан; 6-азабіцикло[3,2,1]октан; 7-азабіцикло[2,2,1]гептан;

10 декагідропіразино[1,2-а]азепін; 3,8-діазабіцикло[3,2,1]октан; 3-азабіцикло[3,2,1]октан; 3-аза-трицикло[4,2,1,0(2,5)]нонан; 2,6-діазаспіро[3,5]нонан; 6-азабіцикло[2,1,0]гексан, тощо.

У кожній з описаних вище формул, будь-які асиметричні атоми вуглецю можуть бути присутніми у (R)-, (S)- або (R, S)-конфігурації. Таким чином, сполуки можуть бути присутніми у вигляді сумішей ізомерів або у вигляді чистих ізомерів, наприклад, як чисті енантіомери або

15 діастереомери. Даний винахід додатково включає можливі таутомери сполук за винаходом.

У кожній з описаних вище формул, кожен необов'язково заміщений залишок може бути заміщений за допомогою C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу або C<sub>3-6</sub> алкінілу, кожен з яких може бути необов'язково галогенований або що необов'язково має вуглець, який може бути замінений або заміщений за допомогою таких як: N, S, O, або їх комбінації (наприклад, гідроксилC<sub>1-8</sub>алкіл, C<sub>1-8</sub>алкоксиC<sub>1-8</sub>алкіл); гало група, аміно група, амідно група, C<sub>1-6</sub> алкокси група; гідроксил, метилендіокси група, карбокси група; C<sub>1-8</sub> алкілкарбоніл, C<sub>1-8</sub> алкоксикарбоніл, карбамоїл, C<sub>1-8</sub> алкілкарбамоїл, сульфамойл, ціано група, оксо група, нітро група, або необов'язково заміщене карбоциклічне кільце, гетероциклічне кільце, арил або гетероарил, як описано вище.

#### Фармакологія та застосування

25 Сполуки даного винаходу та їх фармацевтично прийнятні солі показують цінні фармакологічні властивості при дослідженні *in vitro* у вільних від клітин кіназних дослідженнях та у клітинних дослідженнях, та, тому, є корисними як фармацевтичні засоби.

У одному аспекті, сполуки Формули (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) або (5) можуть інгібувати тирозин-кіназну активність кінази анапластичої лімфоми (ALK) та білку злиття NPM-ALK. Ця

30 протеїн-тирозин-кіназа походить з генного злиття нуклеофозміну (NPM) та ALK, роблячи протеїн-тирозин-кіназну активність незалежною від ALK ліганду. NPM-ALK відіграє ключову роль у передачі сигналу у цілому ряді гематопоетичних та інших клітин людини, що веде до гематологічних та непластичних хвороб, наприклад, у анапластичній великоклітинній лімфомі (ALCL) та неходжкінівських лімфомах (NHL), особливо при ALK+NHL або Alkomas, у запальних міофібробластичних пухлинах (IMT) та нейробластомах. (Duyster et al. 2001 Oncogene 20, 5623-5637). Окрім NPM-ALK, інші генні злиття були знайдені у гематологічних та непластичних

35 хворобах людини; наприклад, TPM3-ALK (злиття нем'язового тропоміозину з ALK).

Інгібування ALK тирозин-кіназної активності може бути продемонстровано, використовуючи відомі способи, наприклад, використовуючи рекомбінантний кіназний домен ALK по аналогії до

40 VEGF-R кіназного дослідження, описаного у J. Wood et al. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000). Загалом, *in vitro* ферментативні дослідження, використовуючи GST-ALK протеїн-тирозин-кіназу, проводять у 96-лункових планшетах як спосіб зв'язування на фільтрах у 20 mM Tris HCl, pH=7,5, 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM MnCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 0,1 мкКі/дослідж. (=30 мкл) [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP, 2 мкМ ATP, 3 мкг/мл полі (Glu, Tyr 4:1) Poly-EY (Sigma P-0275), 1 % ДМСО, 25 нг ALK ферменту. Дослідні

45 планшети інкубують впродовж 10 хвилин при кімнатній температурі. Реакції закінчують додаванням 50 мкл 125 mM EDTA, та реакційну суміш переносять на MAIP Multiscreen планшет (Millipore, Bedford, MA, USA), попередньо зволожений метанолом, та регідрований впродовж 5 хвилин за допомогою H<sub>2</sub>O. Після промивання (0,5 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), планшети зчитують у рідинному сцинтиляційному лічильнику. IC<sub>50</sub> значення розраховують за допомогою аналізу лінійної регресії

50 відсотку інгібування.

Сполуки Формули (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) або (5) можуть сильно інгібувати ріст людських NPM-ALK надекспресуючих мишиних BaF3 клітин (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Germany). Експресія NPM-ALK може бути досягнута трансфікуванням BaF3 клітинної лінії з вектором експресії pCIneo<sup>TM</sup> (Promega Corp., Madison WI, USA), кодуючи NPM-ALK, та наступним вибором G418 стійких клітин. Не-трансфектовані BaF3 клітини залежать від IL-3 для виживання клітини. На противагу, NPM-ALK експресуючі BaF3 клітини (що нижче називають BaF3-NPM-ALK) можуть проліферувати за відсутності IL-3, так як вони одержують проліферативний сигнал через NPM-ALK кіназу. Тому, передбачувані інгібітори NPM-ALK кінази анулюють сигнал росту та можуть приводити до антипроліферативної

60 активності. Антипроліферативна активність передбачуваних інгібіторів NPM-ALK кінази, однак,

може перемогти додаванням IL-3, що забезпечує сигнали росту через NPM-ALK незалежний механізм. Аналогічна клітинна система, використовуючи FLT3 кіназу також була описана (дивись, E Weisberg et al. *Cancer Cell*; 1, 433-443 (2002)).

Інгібіторна активність сполук даного винаходу може бути визначена наступним чином. Загалом, BaF3-NPM-ALK клітини (15,000/лунку мікротитрового планшету) переносять у 96-лункові мікротитрові планшети. Тестові сполуки, розчинені у диметил-сульфоксиді (ДМСО), додають серіями концентрацій (серійне розведення) таким способом, що кінцева концентрація ДМСО є не більшою ніж 1 % (об'єм/об'єм). Після додавання, планшети інкубують впродовж двох днів, протягом яких контрольні культури без тестової сполуки можуть піддаватися двом циклам клітинного ділення. Ріст BaF3-NPM-ALK клітин вимірюють за допомогою YOPRO<sup>TM</sup> забарвлення [T Idziorek et al. *J. Immunol. Methods*; 185: 249-258 (1995)]: 25 мкл лізисного буферу, що включає 20 мМ цитрат натрію, рН 4,0, 26,8 мМ хлорид натрію, 0,4 % NP40, 20 мМ EDTA та 20 мМ, додають до кожної лунки. Клітинний лізис закінчують впродовж 60 хвилин при кімнатній температурі та загальну кількість YOPRO<sup>TM</sup>, прикріпленого до ДНК, визначають вимірюванням, використовуючи Cytofluor II 96-лунковий рідер (PerSeptive Biosystems) з наступними параметрами налаштування: збудження (нм) 485/20 та випромінювання (нм) 530/25.

IC<sub>50</sub> значення можуть бути визначені за допомогою комп'ютерної системи, використовуючи формулу:

$$IC_{50} = [(ABS_{\text{тест}} - ABS_{\text{початк}}) / (ABS_{\text{контроль}} - ABS_{\text{початк}})] \times 100. \text{ (ABS = абсорбція)}$$

IC<sub>50</sub> значення у цих експериментах представляють як ту концентрацію тестової сполуки, що розглядають, що приводить до кількості клітин, яка є на 50 % нижчою, ніж кількість клітин, отримана, використовуючи контроль без інгібітору. Сполуки даного винаходу у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі, можуть показувати цінні фармакологічні властивості, наприклад, як показано *in vitro* дослідженнями, розкритими у цьому описі. Загалом, сполуки даного винаходу мають IC<sub>50</sub> значення від 1 нМ до 10 мкМ. У деяких прикладах, сполуки даного винаходу мають IC<sub>50</sub> значення від 0,01 мкМ до 5 мкМ. У інших прикладах, сполуки даного винаходу мають IC<sub>50</sub> значення від 0,01 мкМ до 1 мкМ, або більш особливо від 1 нМ до 1 мкМ. У інших додаткових прикладах, сполуки даного винаходу мають IC<sub>50</sub> значення менше ніж 1 нМ або більше ніж 10 мкМ. Сполуки даного винаходу можуть показувати відсоток інгібування більше ніж 50 %, або у інших варіантах втілення, можуть показувати відсоток інгібування, більше ніж приблизно 70 %, проти ALK при 10 мкМ.

Антипроліферативна дія сполук даного винаходу також може бути визначена у KARPAS-299 клітинній лінії лімфоми (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germany, описано у WG Dirks et al. *Int. J. Cancer* 100, 49-56 (2002)), використовуючи ту ж саму методологію, що описана вище для BaF3-NPM-ALK клітинної лінії. У деяких варіантах втілення, сполуки даного винаходу можуть показувати інгібіторну активність з IC<sub>50</sub> у інтервалі від приблизно 0,01 до 1 мкМ. Дія сполук даного винаходу на аутофосфорилування ALK може бути визначена у людській KARPAS-299 клітинній лінії лімфоми за допомогою імуноблоту, як описано у WG Dirks et al. *Int. J. Cancer* 100, 49-56 (2002).

У іншому аспекті, сполуки даного винаходу можуть інгібувати Кіназу місцевої адгезії (FAK), та можуть бути корисними як фармацевтичні засоби для лікування станів, спричинених дисфункцією сигнальних каскадів, зв'язаних з FAK, наприклад, як при лікуванні певних пухлин. Інгібування ендogenous FAK сигналювання приводить до зниженої рухливості, та у деяких випадках викликає смерть клітин. З іншого боку, посилення FAK сигналювання екзогенною експресією підвищує рухливість клітин. Крім того, FAK надекспресується у інвазивному та метастатичному епітеліальному, мезенхімному раку, раку щитовидної залози та передміхурової залози. Отже, інгібітор FAK також повинен являти собою лікарський засіб проти росту та метастазування пухлин. Таким чином, сполуки даного винаходу можуть бути ефективними для профілактики та/або лікування хребетної тварини та більш особливо ссавця, що страждає на пухлинну хворобу, зокрема пухлину молочної залози, рак кишок (кишечнику та прямої кишки), рак шлунку та рак яєчника та передміхурової залози, недрібноклітинний рак легені, дрібноклітинний рак легені, рак печінки, меланому, пухлину сечового міхура та рак голови та шиї.

Залежність між FAK інгібуванням та імунною системою описана, наприклад, у G.A. van Seventer et al., *Eur. J. Immunol.* 2001, 31, 1417-1427. Отже, сполуки даного винаходу, наприклад, є корисними для профілактики та/або лікування хребетної тварини та більш особливо ссавця, що страждає на розлади, такі як: хвороби імунної системи або розлади, опосередковані Т лімфоцитами, В лімфоцитами, мастоцитами та/або еозинофілами, наприклад, такі як гостре або хронічне відторгнення органного або тканинного ало- або ксенотрансплантатів, атеросклероз, оклюзія судини через ураження судини, таке як ангіопластика, рестеноз, гіпертензія, серцева

недостатність, хронічна обструктивна легенева хвороба, хвороба ЦНС, така як хвороба Альцгеймера або бічний аміотрофічний склероз; рак; інфекційна хвороба, така як СНІД; септичний шок або респіраторний дистрес-синдром у дорослих, ішемічне/реперфузійне ураження, наприклад, інфаркт міокарда, інсульт, кишкова ішемія, ниркова недостатність або

5 геморагічний шок, або травматичний шок.

У ще одному іншому аспекті, сполуки даного винаходу можуть інгібувати дзета-ланцюг-зв'язаний білок 70 (ZAP-70). ZAP-70 протеїн-тирозин-кіназна взаємодія агентів даного винаходу може бути продемонстрована, наприклад, їх здатністю попереджати фосфорилування LAT-11 (лінкер для активації Т клітини) людською ZAP-70 протеїн-тирозин-кіназою у водному розчині.

10 Тому, сполуки даного винаходу можуть бути корисними для профілактики або лікування розладів або хвороб, у яких грає роль ZAP-70 інгібування.

Сполуки даного винаходу також можуть інгібувати рецептор інсуліноподібного фактору росту 1 (IGF-1R), та можуть бути корисними у лікуванні IGF-1R опосередкованих хвороб. Приклади IGF-1R опосередкованих хвороб включають, не обмежуючись наведеними, проліферативні хвороби, такі як пухлини, наприклад, молочної залози, нирки, передміхурової залози, колоректальної області, щитовидної залози, яєчника, підшлункової залози, нервових клітин, легені, матки та шлунково-кишкового тракту, а також остеосаркоми та меланоми. Ефективність сполук даного винаходу як інгібіторів активності IGF-1R тирозин-кінази може бути показано, використовуючи спосіб клітинного захоплення ELISA. У цьому дослідженні

20 визначають активність сполук даного винаходу проти (IGF-1)-викликаного аутофосфорилування IGF-1R.

Сполуки даного винаходу також можуть бути корисними при лікуванні та/або профілактиці таких хвороб як: гострі або хронічні запальні хвороби або розлади або аутоімунні хвороби, наприклад, такі як ревматоїдний артрит, остеоартрит, системний червоний вовчак, хронічний лімфоматозний тиреоїдит Хасімото, розсіяний склероз, міастенія, діабет (типу I та II) та розлади, пов'язані з ним, респіраторні хвороби, такі як астма, або запальне ураження печінки, запальне гломерулярне ураження, шкірні прояви імунологічно-зв'язаних хвороб або захворювань, запальні та гіперпроліферативні хвороби шкіри (такі як псоріаз, atopічний дерматит, алергічний контактний дерматит, подразнюючий контактний дерматит та подальший екзематозний дерматит, себорейний дерматит), запальні хвороби ока, наприклад, синдром

30 Гужеро - Шегрена, кератокон'юнктивіт або увеїт, запальна хвороба кишок, хвороба Крона або виразковий коліт.

Відповідно до описаного вище, даний винахід забезпечує:

(1) сполуку даного винаходу для застосування як фармацевтичний засіб;

35 (2) сполуку даного винаходу для застосування як ALK інгібітор, FAK інгібітор, ZAP-70 інгібітор та/або IGF-1R інгібітор, наприклад, для застосування при будь-яких певних показаннях, розкритих у цьому описі вище;

(3) фармацевтичну композицію, наприклад, для застосування при будь-яких певних показаннях, розкритих у цьому описі вище, що включає сполуку даного винаходу як активний інгредієнт разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними розріджувачами або

40 носіями;

(4) спосіб для лікування будь-якого певного показання, розкритого у цьому описі вище, у суб'єкта, якому це необхідно, що включає введення ефективної кількості сполуки даного винаходу або фармацевтичної композиції, що включає її;

45 (5) застосування сполуки даного винаходу для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики хвороби або стану, у яких ALK, FAK, ZAP-70 та/або IGF-1R активація грає роль або залучена;

(6) спосіб, як визначено вище у (4), що включає спів-введення, наприклад, супутньо або послідовно, терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу та однієї або декількох додаткових лікарських речовин, де зазначена додаткова лікарська речовина є корисною при

50 будь-якому з певних показань, розкритих у цьому описі вище;

(7) комбінацію, що включає терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу та одну або декілька додаткових лікарських речовин, де зазначена додаткова лікарська речовина є корисною при будь-якому з певних показань, розкритих у цьому описі вище;

55 (8) застосування сполуки даного винаходу для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики хвороби, яка чутлива до інгібування кінази анапластичної лімфоми;

(9) застосування за (8), у якому хворобу, яку необхідно лікувати, вибирають з анапластичної великоклітинної лімфоми, неходжкінівських лімфом, запальних міофібробластичних пухлин, нейробластом та непластичних хвороб;

60 (10) застосування за (8) або (9), у якому сполука являє собою фармацевтично прийнятну



сіль будь-якого одного з прикладів;

(11) спосіб лікування хвороби, яка чутлива до інгібування кінази анапластичної лімфоми, особливо хвороби, що вибирають з анапластичної великоклітинної лімфоми, неходжкінівських лімфом, запальних міофібробластичних пухлин, нейробластом та непластичних хвороб, що

5 включає введення ефективної кількості сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

Введення та фармацевтичні композиції

Загалом, сполуки даного винаходу будуть вводитися у терапевтично ефективних кількостях через будь-який із звичайних та прийнятних способів, відомих у даній галузі техніки, або окремо

10 або у комбінації з одним або більшою кількістю терапевтичних агентів. Терапевтично ефективна кількість може змінюватися у широких межах в залежності від серйозності хвороби, віку та відносного стану здоров'я суб'єкта, ефективності використовуваної сполуки та інших факторів. Загалом, показано, що задовільні результати отримують систематично при щоденних дозах від

15 приблизно 0,03 до 2,5 мг/кг маси тіла. Показана щоденна доза у великого ссавця, наприклад, людей, знаходиться у інтервалі від приблизно 0,5 мг до приблизно 100 мг, при зручному введенні, наприклад, у розділених дозах до чотирьох разів на день або у формі уповільненого вивільнення. Прийнятні одиничні лікарські форми для перорального введення включають від

Введення та фармацевтичні композиції

20 Загалом, сполуки даного винаходу будуть вводитися у терапевтично ефективних кількостях через будь-який із звичайних та прийнятних способів, відомих у даній галузі техніки, або окремо або у комбінації з одним або більшою кількістю терапевтичних агентів. Терапевтично ефективна кількість може змінюватися у широких межах в залежності від серйозності хвороби, віку та відносного стану здоров'я суб'єкта, ефективності використовуваної сполуки та інших факторів,

25 відомих спеціалістам, звичайно кваліфікованим у даній галузі техніки. Наприклад, для лікування неопластичних хвороб та розладів імунної системи, необхідна доза буде також змінюватися в залежності від способу введення, певного стану, який необхідно лікувати, та бажаного ефекту.

Загалом, показано, що задовільні результати отримують систематично при щоденних дозах від приблизно 0,01 до 100 мг/кг маси тіла, або особливо від приблизно 0,03 до 2,5 мг/кг маси

30 тіла. Показана щоденна доза у великого ссавця, наприклад, людей, знаходиться у інтервалі від приблизно 0,5 мг до приблизно 2000 мг, або більш особливо, від приблизно 0,5 мг до приблизно 100 мг, при зручному введенні, наприклад, у розділених дозах до чотирьох разів на день або у формі уповільненого вивільнення. Прийнятні одиничні лікарські форми для перорального введення включають від приблизно 1 до 50 мг активного інгредієнту.

35 Сполуки даного винаходу можуть бути введені як фармацевтичні композиції будь-яким зручним шляхом, зокрема ентерально, наприклад, перорально, наприклад, у формі таблеток або капсул, або парентерально, наприклад, у формі ін'єкційних розчинів або суспензій, місцево, наприклад, у формі лосьйонів, гелів, мазей або кремів, або у назальній формі або у формі супозиторію.

40 Фармацевтичні композиції, що включають сполуку даного винаходу у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі у поєднанні з щонайменше одним фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем, можуть бути вироблені звичайним способом шляхом змішування, гранулювання, нанесення покриття, розчинення або ліофілізування. Наприклад, фармацевтичні композиції, що включають сполуку даного винаходу у поєднанні з щонайменше

45 одним фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем, можуть бути вироблені звичайним способом шляхом змішування з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем. Одиничні лікарські форми для перорального введення містять, наприклад, від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг активної речовини.

У одному варіанті втілення, фармацевтичні композиції являють собою розчини активного

50 інгредієнту, включаючи суспензії або дисперсії, такі як ізотонічні водні розчини. У випадку ліофілізованих композицій, що включають активний інгредієнт окремо або разом з носієм, таким як маніт, дисперсії або суспензії можуть бути одержані безпосередньо перед застосуванням. Фармацевтичні композиції можуть бути стерилізовані та/або містять допоміжні речовини, такі як консерванти, стабілізатори, зволожуючі або емульгуючі агенти, прискорювачі розчинення, солі

55 для регулювання осмотичного тиску та/або буфери. Прийнятні консерванти включають, не обмежуючись наведеними, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, або бактерицидні засоби, такі як сорбінова кислота або бензойна кислота. Розчини або суспензії можуть додатково включати підвищуючі в'язкість агенти, включаючи, не обмежуючись наведеними, карбоксиметилцелюлозу натрію, карбоксиметилцелюлозу, декстран, полівінілпіролідон,

60 желатини, або солубілізатори, наприклад, Твін 80 (поліоксиетилен(20)сорбіту моно-олеат).

Суспензії у маслі можуть включати як масляний компонент рослинні, синтетичні або напів-синтетичні масла, звичайні для ін'єкційних цілей. Приклад включають рідкі складні ефіри жирних кислот, які містять як кислий компонент довголанцюгову жирну кислоту, що має від 8 до 22 атомів вуглецю, або у деяких варіантах втілення, від 12 до 22 атомів вуглецю. Прийнятні складні ефіри жирних кислот включають, не обмежуючись наведеними, лауринову кислоту, тридецилову кислоту, міристилову кислоту, пентадецилову кислоту, пальмітинову кислоту, маргарінову кислоту, стеаринову кислоту, арахідонову кислоту, бегенову кислоту або відповідні ненасичені кислоти, наприклад, такі як олеїнова кислота, елаїдинова кислота, ерукова кислота, брассидинова кислота та лінолева кислота, та при бажанні, можуть містити антиоксиданти, наприклад, вітамін Е, 3-каротин або 3,5-ди-трет-бутил-гідрокситолуол. Спиртовий компонент цих складних ефірів жирних кислот може мати шість атомів вуглецю та може бути моновалентним або полівалентним, наприклад, моно-, ди- або тривалентний спирт. Прийнятні спиртові компоненти включають, не обмежуючись наведеними, метанол, етанол, пропанол, бутанол або пентанол або їх ізомери; гліколь та гліцерин.

Інші прийнятні складні ефіри жирних кислот включають, не обмежуючись наведеними, етил-олеат, ізопропіл-міристат, ізопропіл-пальмітат, LABRAFIL® M 2375, (поліоксиетиленгліцерин), LABRAFIL® M 1944 CS (ненасичені поліглікозильовані гліцериди, одержані спиртовим гідролізом кісточкового абрикосового масла, та що включають гліцериди та складний ефір поліетиленгліколю), LABRASOL™ (насичені поліглікозильовані гліцериди, одержані спиртовим гідролізом TCM, та що включають гліцериди та складний ефір поліетиленгліколю; всі доступні з GaKefosse, France), та/або MIGLYOL® 812 (тригліцерид насичених жирних кислот з довжиною ланцюга C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> від Hüls AG, Germany), та рослинні масла, такі як бавовняна олія, мигдалева олія, оливкова олія, касторова олія, сезамова олія, соєва олія або арахісове масло.

Фармацевтичні композиції для перорального введення можуть бути одержані, наприклад, шляхом об'єднання активного інгредієнта з одним або декількома твердими носіями, та при бажанні, гранулювання отриманої суміші, та обробки зазначеної суміші або гранул включенням додаткових наповнювачів, з утворенням таблеток або ядер таблеток.

Прийнятні носії включають, не обмежуючись наведеними, наповнювачі, такі як цукри, такі як лактоза, сахароза, маніт або сорбіт, целюлозні препарати, та/або фосфати кальцію, наприклад, трикальцію фосфат або гідрофосфат кальцію, та також зв'язуючі речовини, такі як крохмалі, наприклад, кукурудзяний, пшеничний, рисовий або картопляний крохмаль, метилцелюлоза, гідроксипропіл-метилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза, та/або полівінілпіролідон, та/або, при бажанні, дезінтегратори, такі як описані вище крохмалі, карбоксиметил-крохмаль, перехресно-зв'язаний полівінілпіролідон, альгінова кислота або її солі, такі як альгінат натрію. Додаткові наповнювачі включають регулятори потоку та лібриканти, наприклад, кремнієва кислота, тальк, стеаринова кислота або її солі, такі як стеарат магнію або кальцію, та/або поліетиленгліколь, або їх похідні.

Ядра таблеток можуть бути одержані з прийнятними, необов'язково ентросоліюбильними, покриттями шляхом застосування, серед інших, концентрованих цукрових розчинів, які можуть включати гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь та/або діоксид титану, або покриваючих розчинів у прийнятних органічних розчинниках або сумішах розчинників, або, для одержання ентросоліюбильних покриттів, розчини прийнятних целюлозних препаратів, таких як фталат ацетилцелюлози або фталат гідроксипропілметилцелюлози. Барвники або пігменти можуть бути додані до таблеток або покриттів таблеток, наприклад, з метою ідентифікації або для показання різних доз активного інгредієнту.

Фармацевтичні композиції для перорального введення також можуть включати тверді капсули, що містять желатин, або м'які капсули, що містять желатин та пластифікатор, такий як гліцерин або сорбіт. Тверді капсули можуть містити активний інгредієнт у формі гранул, наприклад, у суміші з такими як: наповнювачі, такі як кукурудзяний крохмаль, зв'язуючі речовини, та/або гліданти, такі як тальк або стеарат магнію, та необов'язково стабілізатори. У м'яких капсулах, активний інгредієнт може бути розчинений або суспендований у прийнятних рідких наповнювачах, таких як жирні масла, керосин або рідкі поліетилен-гліколі або складні ефіри жирних кислот етилен або пропілен-гліколю, до яких можуть бути додані стабілізатори та детергенти, наприклад, типу складних ефірів поліоксиетилен-сорбіту та жирних кислот.

Фармацевтичні композиції, прийнятні для ректального застосування, являють собою, наприклад, супозиторії, що включають комбінацію активного інгредієнту та основи для супозиторію. Прийнятні основи для супозиторію являють собою, наприклад, природні або синтетичні тригліцериди, метанові вуглеводні, поліетилен-гліколі або вищі алканоли.

Фармацевтичні композиції, прийнятні для парентерального введення, можуть включати водні розчини активного інгредієнту у водорозчинній формі, наприклад, водорозчинній солі, або

водні ін'єкційні суспензії, які містять речовини, що підвищують в'язкість, наприклад, карбоксиметилцелюлоза натрію, сорбіт та/або декстран, та, при бажанні, стабілізатори. Активний інгредієнт, необов'язково разом із наповнювачами, також може бути у формі ліофілізату та може бути переведений у розчин перед парентеральним застосуванням шляхом додавання прийнятих розчинників. Розчини, які використовують, наприклад, для парентерального введення, також можуть бути використані як інфузійні розчини. Вироблення ін'єкційних препаратів зазвичай проводять за стерильних умов, наприклад, наповнення, наприклад, у ампули або склянки, та запечатування контейнерів.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені як єдиний активний інгредієнт, або разом з іншими лікарськими засобами, корисними проти непластичних хвороб або корисними у імунотерапевтичних режимах. Наприклад, сполуки даного винаходу можуть бути використані відповідно до винаходу у комбінації з фармацевтичними композиціями, ефективними при різних хворобах, як описано вище, наприклад, з такими як: циклофосфамід, 5-фторурацил, флударабін, гемцитабін, цисплатинум, карбоплатин, вінкристин, вінбластин, етопозид, іринотекан, паклітаксел, доцетаксел, ритуксан, доксорубіцин, гефітініб або іматиніб; або також з такими як: циклоспоринони, рапаміцинони, аскоміцинони або їх імунотерапевтичні аналоги, наприклад, циклоспорин А, циклоспорин G, FK-506, сіролімус або еверолімус, кортикостероїди, наприклад, преднізон, циклофосфамід, азатиопрен, метотрексат, солі золота, сульфасалазин, протималярійні засоби, бреквінар, лефлуномід, мізорибін, мікофенольна кислота, мікофенолят, мофетил, 15-деоксиспергуалін, імунотерапевтичні моноклональні антитіла, наприклад, моноклональні антитіла до рецепторів лейкоцитів, наприклад, МНС, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, I CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 або їх лігандів, або інші імунотерапевтичні сполуки, наприклад CTLA41g.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичні комбінації, наприклад, набір, що включає а) перший агент, який являє собою сполуку даного винаходу як розкрито у цьому описі, у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі, та b) щонайменше один спів-агент. Зазначений набір може включати інструкції для його введення.

Способи одержання сполук даного винаходу

Сполуки Формули (1) можуть бути одержані, слідуючи Схемі реакції I, у якій кожен замісник приймає значення, визначені у Короткому описі даного винаходу:

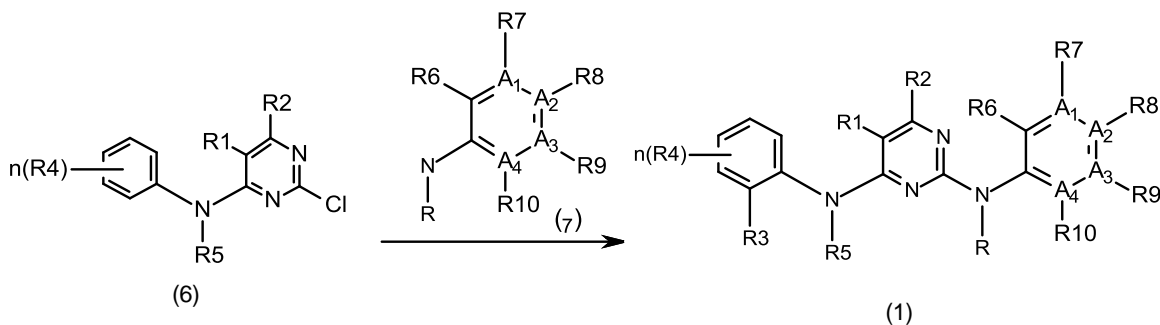


Схема реакції I

Сполука Формули (1) може бути синтезована шляхом введення у реакцію сполуки Формули (6) зі сполукою Формули (7) у присутності паладієвого каталізатору (наприклад, ацетат паладію та подібні), ліганду (наприклад, ксантофос та подібні) та основи (наприклад, карбонат цезію та подібні) у прийнятному розчиннику (наприклад, ТГФ, та подібні). Реакція протікає у температурному інтервалі від приблизно 70 °C до приблизно 180 °C та може займати від 10 хвил. до 8 годин до закінчення.

Альтернативно, сполука Формули (1) може бути синтезована шляхом введення у реакцію сполуки Формули (6) зі сполукою Формули (7) у присутності кислоти (наприклад HCl, TsOH та подібні), у прийнятному розчиннику (наприклад, 2-пропанол, та подібні). Реакція протікає у температурному інтервалі від приблизно 70 °C до приблизно 150 °C та може займати до 12 годин до закінчення.

Додаткові способи одержання сполук даного винаходу

Сполуки даного винаходу, включаючи їх солі, також можуть бути одержані у формі гідратів, або їх кристали можуть включати, наприклад, розчинник, що використовують для кристалізації (у цьому описі - сольвати). Солі, як правило, можуть бути перетворені у сполуки у вільній формі, наприклад, шляхом обробки з прийнятними основними агентами, наприклад, з карбонатами

лужних металів, гідрокарбонатами лужних металів, або гідроксидами лужних металів, такими як карбонат калію або гідроксид натрію. Приймаючи до уваги тісний зв'язок між новими сполуками у вільній формі та сполуками у формі їх солей, включаючи ті солі, які можуть бути використані як проміжні сполуки, наприклад, у очищенні або ідентифікації нових сполук, будь-яке посилання на вільні сполуки у цьому описі вище та нижче слід розуміти як посилання також на відповідні солі, якщо прийнятно.

Солі сполук даного винаходу з солеутворюючими групами можуть бути одержані за способом, відомим *per se*. Солі приєднання кислоти сполук Формули (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) або (5), таким чином, можуть бути одержані шляхом обробки кислотою або прийнятим аніонообмінним реагентом. Фармацевтично прийнятні солі сполук даного винаходу можуть бути утворені, наприклад, як солі приєднання кислоти, з органічними або неорганічними кислотами, зі сполук Формули (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) або (5) з основним атомом азоту.

Прийнятні неорганічні кислоти включають, не обмежуючись наведеними, галогенові кислоти, такі як соляна кислота, сірчана кислота, або фосфорна кислота. Прийнятні органічні кислоти включають, не обмежуючись наведеними, такі як карбонова, фосфорна, сульфонова або сульфамінова кислоти, наприклад, оцтова кислота, пропіонова кислота, каприлова кислота, капрінова кислота, додеканова кислота, гліколева кислота, молочна кислота, фумарова кислота, бурштинова кислота, адипінова кислота, пімелінова кислота, суберінова кислота, азелаїнова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, аміно кислоти, такі як глутамінова кислота або аспарагінова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, метилмалеїнова кислота, циклогексанкарбонова кислота, адамантанкарбонова кислота, бензойна кислота, саліцилова кислота, 4-аміносаліцилова кислота, фталева кислота, фенілоцтова кислота, мигдальна кислота, корична кислота, метан- або етан-сульфонова кислота, 2-гідроксипропансульфонова кислота, етан-1,2-дисульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 1,5-нафталін-дисульфонова кислота, 2-, 3- або 4 метилбензолсульфонова кислота, метилсірчана кислота, етилсірчана кислота, додецилсірчана кислота, N-циклогексилсульфамінова кислота, N-метил-, N-етил- або N-пропіл-сульфамінова кислота, або інші органічні протонні кислоти, такі як аскорбінова кислота.

Для виділення та очищення, також можна використовувати фармацевтично неприйнятні солі, наприклад, пікрати або перхлорати. Для терапевтичного застосування використовують тільки фармацевтично прийнятні солі або вільні сполуки (де прийнятно у формі фармацевтичних препаратів).

Сполуки даного винаходу у неокисленій формі можуть бути одержані з N-оксидів сполук даного винаходу шляхом обробки відновлюючим агентом (наприклад, таким як сірка, діоксид сірки, трифеніл-фосфін, боргідрид літію, боргідрид натрію, фосфору трихлорид, трибромід, або подібні) у прийнятному інертному органічному розчиннику (наприклад, ацетонітрил, етанол, водний діоксан, або подібні) при 0-80 °C.

Похідні проліків сполук даного винаходу можуть бути одержані за способами, відомими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки (наприклад, для більш детального опису дивись Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, том 4, стор. 1985). Наприклад, відповідні пролікарські засоби можуть бути одержані шляхом введення у реакцію недериватизованої сполуки даного винаходу з прийнятим карбамілізуєчим агентом (наприклад, 1,1-ацилоксиалкіл-карбано-хлоридат, пара-нітрофеніл карбонат, або подібні).

Захищені похідні сполук даного винаходу можуть бути одержані за допомогою засобів, відомих спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки. Детальний опис технологій, застосованих для створення захисних груп та їх видалення, може бути знайдений у T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3<sup>тє</sup> видання, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Сполуки даного винаходу можуть бути одержані у вигляді їх окремих стереоізомерів шляхом введення у реакцію рацемічної суміші сполуки з оптично активним розділюючим агентом з утворенням пари діастереоізомерних сполук, розділення діастереоізомерів та відновлення оптично чистих енантіомерів. Розділення енантіомерів може бути виконане, використовуючи ковалентні діастереомерні похідні сполук даного винаходу або комплекси, що дисоціюються (наприклад, кристалічні діастереомерні солі). Діастереомери мають відмінні фізичні властивості (наприклад, точки плавлення, точки кипіння, розчинності, реакційну здатність, тощо) та можуть бути легко розділені, приймаючи до уваги перевагу цих відмінностей. Діастереомери можуть бути розділені за допомогою фракційної кристалізації, хроматографії, або переважно, за допомогою розділення/відділення технологій, оснований на різницях у розчинності. Оптично чистий енантіомер потім відновлюють, з відновлюючим агентом, шляхом будь-яких практичних засобів, які не будуть приводити до рацемізації. Більш детальний опис технологій, застосованих

для розділення стереоізомерів сполук з їх рацемічної суміші, може бути знайдений у Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Коротко, сполуки Формули I можуть бути одержані за способом, який включає:

- 5 (a) спосіб реакційної схеми I, та
- (b) необов'язково перетворення сполуки даного винаходу у фармацевтично прийнятну сіль;
- (c) необов'язково перетворення сольової форми сполуки даного винаходу у не-сольову форму;
- (d) необов'язково перетворення неокисленої форми сполуки даного винаходу у
- 10 фармацевтично прийнятний N-оксид;
- (e) необов'язково перетворення N-оксидної форми сполуки даного винаходу у її неокислену форму;
- (f) необов'язково відділення окремого ізомеру сполуки даного винаходу від суміші ізомерів;
- (g) необов'язково перетворення недериватизованої сполуки даного винаходу у
- 15 фармацевтично прийнятну пролікарську похідну; та
- (h) необов'язково перетворення пролікарської похідної сполуки даного винаходу у її недериватизовану форму.

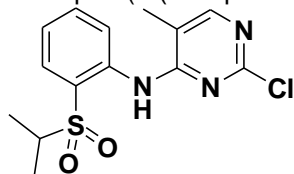
Оскільки вироблення вихідних матеріалів особливо не описане, сполуки є відомими або можуть бути одержані аналогічно до способів, відомих у даній галузі техніки або як розкрито у

20 Прикладах, представлених нижче. Спеціаліст, кваліфікований у даній галузі техніки, зрозуміє, що описані вище перетворення є тільки типовими прикладами способів для одержання сполук даного винаходу, та що інші добре відомі способи можуть бути використані аналогічно. Даний винахід додатково описаний, але не обмежується, наступним та Прикладами, які ілюструють одержання сполук даного винаходу.

Одержання проміжних сполук

Проміжна сполука 1

2-хлор-N-(2-(ізо-пропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-4-амін



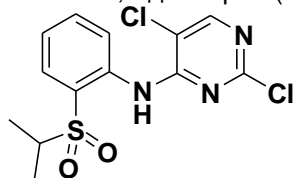
До суспензії 730 мг NaN у суміші ДМФА/ДМСО (25/2,5 мл) додають краплинним способом

30 при 0 °C, 2,53 г (12,69 ммоль) 2-(ізо-пропілсульфоніл)бензоламін у суміші ДМФА/ДМСО (10 мл, співвідношення 9/1). Зазначений розчин перемішують 30 хвилин при 0 °C та краплинним способом додають 4,11 г (25,3 ммоль, 2 екв.) 2,4-дихлор-5-метилпіримідину, розведеного у 10 мл суміші ДМФА/ДМСО (співвідношення: 9/1). Зазначений розчин нагрівають до кімнатної

35 температури та перемішують впродовж ночі. Після обробки, сирий продукт безпосередньо кристалізують з холодного CH<sub>3</sub>CN у декілька партій, що приводить до одержання 2-хлор-N-(2-(ізо-пропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-4-аміну у вигляді блідо-кремових кристалів: ESMS m/z 326,1 (M+H<sup>+</sup>).

Проміжна сполука 2

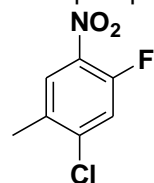
Синтез 2,5-дихлор-N-(2-(ізо-пропілсульфоніл)-феніл)піримідин-4-аміну



Використовуючи ту саму процедуру, що описана для синтезу 2-хлор-N-(2-(ізо-пропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-4-аміну, 2,5-дихлор-N-(2-(ізо-пропіл-сульфоніл)-феніл)піримідин-4-амін виділяють у вигляді кремової твердої речовини: ESMS m/z 346,0 (M+H<sup>+</sup>).

Проміжна сполука 3

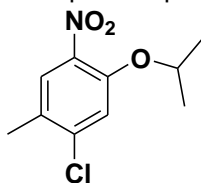
2-хлор-4-фтор-5-нітротолуол



До розчину 100 г (0,7 моль) 2-хлор-4-фтортолуолу у 250 мл концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$  додають частинами 85 г (0,875 моль)  $\text{KNO}_3$  при  $0^\circ\text{C}$  (додавання всієї кількості  $\text{KNO}_3$  закінчують приблизно через 1 годину). Червонувату суміш повільно нагрівають при кімнатній температурі впродовж ночі та гасять подрібненим льодом та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднують, сушать над  $\text{MgSO}_4$  та концентрують. Сире масло потім очищують на великому силікагелевому фільтрі (елюент: 97/3 гексани/EtOAc), що приводить до одержання 2-хлор-4-фтор-5-нітротолуолу у вигляді блідо-жовтого масла, яке отвердіває при стоянні.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): 7,97 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,32 (d,  $J=10,4$  Гц, 1H), 2,43 (s, 3H).

Проміжна сполука 4

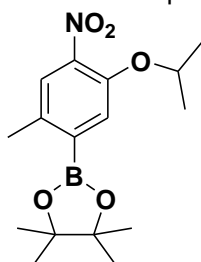
2-хлор-4-ізопропокси-5-нітротолуол



До розчину 25 г (0,131 моль) 2-хлор-4-фтор-5-нітротолуолу у 250 мл 2-пропанолу додають 208 г (0,659 моль, 5 екв.)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Зазначену суміш перемішують при  $60^\circ\text{C}$  впродовж ночі та більшість 2-пропанолу випарюють при зниженому тиску. Додають воду та розчин екстрагують за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднують, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , концентрують та сирий продукт фільтрують через силікагелевий фільтр (елюент: 95/5 гексани/EtOAc), що приводить до одержання 2-хлор-4-ізопропокси-5-нітротолуолу у вигляді блідо-жовтої пухкої речовини.

Проміжна сполука 5

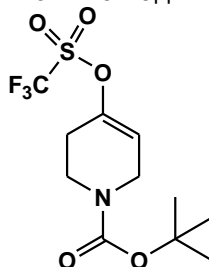
2-метил-4-нітро-5-ізопропокси-фенілборної кислоти пінаколовий складний ефір



Суміш 5,09 г 2-хлор-4-ізопропокси-5-нітротолуолу (0,02216 моль), 6,20 г (0,02437 моль) пінакол диборану, 595 мг (0,00212 моль)  $\text{PCu}_3$ , 1,014 г (0,00108 моль)  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  та 3,16 г (0,0322 моль) KOAc у 100 мл сухого діоксану нагрівають до  $100^\circ\text{C}$  впродовж ночі. Після охолодження до КТ, темний розчин фільтрують через Целіт та розчинник випарюють при зниженому тиску. Сире масло очищують за допомогою силікагелевої колонкової хроматографії (елюент: 95/5 гексани/EtOAc), що приводить до одержання 2-метил-4-нітро-5-ізопропокси-фенілборної кислоти пінакового складного ефіру у вигляді масла, яке отвердіває при стоянні.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц): 7,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,36 (d,  $J = 7,6$  Гц, 6H), 1,35 (s, 12H).

Проміжна сполука 6

4-Трифторметансульфонілокси-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий складний ефір

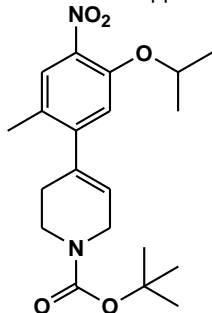


Розчин N-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидону (10,17 г, 0,05 моль) у ТГФ (100 мл) додають краплинним способом у охолоджений ( $-78^\circ\text{C}$ ), енергійно перемішуваний розчин LDA (40 мл 1,5 М розчин у циклогексанах, 0,06 моль) у ТГФ (100 мл), у атмосфері  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш залишають при  $-78^\circ\text{C}$  впродовж 30 хвилин перед додаванням розчину фенілтрифторсульфоніміду (19,85 г, 0,055 моль) у ТГФ (50 мл). Потім реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж 3 годин. Реакцію гасять при  $0^\circ\text{C}$  за допомогою 100 мл насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та фільтрують через Целіт. Фільтрат

додають до 100 мл EtOAc та шари розділяють. Органічний шар промивають за допомогою  $H_2O$ , сушать над  $MgSO_4$  та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою силікагелевої флеш колонкової хроматографії (0-30 % EtOAc у гексанах як елюєнти та перевіряють за допомогою ТШХ, що проявляють за допомогою 2 %  $KMnO_4$  у EtOH), що приводить до одержання 4-трифторметансульфонілокси-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру у вигляді жовтого масла.

Проміжна сполука 7

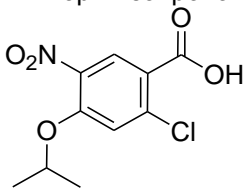
4-(5-Ізопропокси-2-метил-4-нітро-феніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий складний ефір



До розчину 2-метил-4-нітро-5-ізопропокси-фенілборної кислоти пінакового складного ефіру (2,04 г, 6,4 ммоль) та 4-трифторметансульфонілокси-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру (3,2 г, 9,6 ммоль) у 110 мл DME/ $H_2O$  (10:1 об'єм/об'єм) додають  $Pd(PPh_3)_4$  (365 мг, 0,32 ммоль) та  $Cs_2CO_3$  (4,2 г, 12,8 ммоль). Реакційну суміш нагрівають у атмосфері  $N_2$  при 80 °C впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрують через Целіт та фільтрат розбавляють за допомогою 100 мл EtOAc, далі промивають  $H_2O$ , сольовим розчином, та нарешті концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою силікагелевої флеш хроматографії (5 % - 15 % EtOAc у гексанах як елюєнти), що приводить до одержання 4-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітро-феніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру у вигляді жовтого масла.  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ , 400 МГц): 7,59 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,67 (шир. s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,33 (d, J = 6,0 Гц, 6H).

Проміжна сполука 8

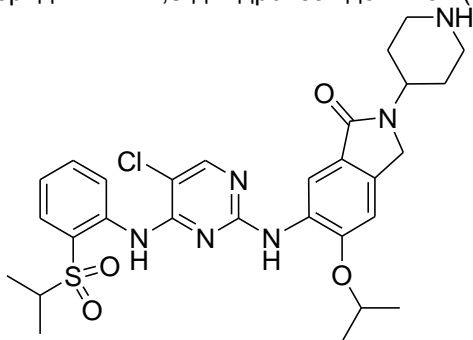
2-Хлор-4-ізопропокси-5-нітро-бензойна кислота



Суміш 2-хлор-4-фтор-5-нітро-бензойної кислоти (5,0 г, 22,8 ммоль) та карбонату цезію (29,7 г, 91,1 ммоль) у 2-пропанолі (100 мл) нагрівають при 50 °C впродовж ночі. Розчинник видаляють у вакуумі та додають 100 мл води. Концентрований водний розчин HCl додають краплинним способом до зазначеного розчину при 0 °C до pH=2. Осад продукту, що утворюється, виділяють фільтруванням, промивають водою та сушать у вакуумі, що приводить до одержання 2-хлор-4-ізопропокси-5-нітро-бензойної кислоти.

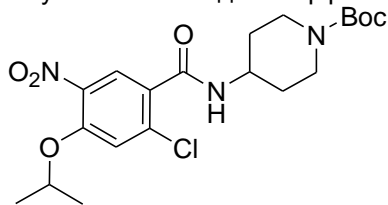
Приклад 1

6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-піперидин-4-іл-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он (178)



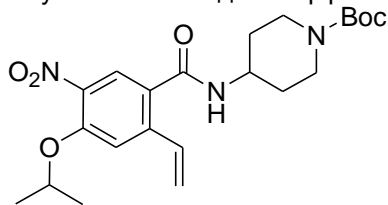
Стадії 1 та 2: 4-(2-Хлор-4-ізопропокси-5-нітро-бензоїламіно)-піперидин-1-карбонової кислоти

трет-бутиловий складний ефір



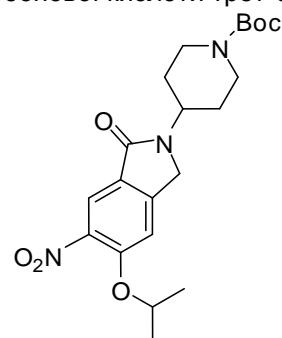
До розчину 2-хлор-4-ізопропокси-5-нітро-бензойної кислоти (Проміжна сполука 8, 10 г, 38,5 ммоль) у DCM (200 мл) та ДМФА (1 мл), повільно додають тіонілхлорид (9,17 г, 77 ммоль) через шприц. Зазначену суміш перемішують впродовж 3 годин, та потім концентрують досуха. Отриману білу тверду речовину, 2-хлор-4-ізопропокси-5-нітро-бензоїл хлорид, сушать у вакуумі. До суміші 4-аміно-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру (1,44 г, 7,2 ммоль) та триетиламіну (3 мл, 21,6 ммоль) у DCM (100 мл), повільно додають 2-хлор-4-ізопропокси-5-нітро-бензоїл-хлорид (2 г, 7,2 ммоль), розчинений у DCM (10 мл), через шприц. Зазначену суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 3 годин, та потім концентрують. Отриману тверду речовину розчиняють у етилацетаті та промивають за допомогою води та сольовим розчином відповідно. Після випарювання розчинника, заголовну сполуку одержують у вигляді світло-жовтої твердої речовини, та безпосередньо використовують у наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3: 4-(4-ізопропокси-5-нітро-2-вініл-бензоїламіно)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий складний ефір



До суміші 4-(2-хлор-4-ізопропокси-5-нітро-бензоїламіно)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру (7,2 ммоль), отриманого у попередній стадії, вінілборної кислоти дибутиловий складний ефір (1,72 г, 9,4 ммоль) та карбонат натрію (5,34 г, 50,4 ммоль) у ТГФ/Н<sub>2</sub>О (100/25 мл) додають дихлорбіс(трифенілфосфін)-паладій (II) (442 мг, 5 % ммоль). Зазначену суміш барботують N<sub>2</sub> впродовж 3 хвилин та нагрівають при 90 °С у атмосфері N<sub>2</sub> впродовж ночі у круглодонній колбі, оснащений холодильником. Зазначену суміш охолоджують до кімнатної температури та виливають у насичений водний розчин хлориду амонію. Зазначену суміш екстрагують за допомогою етилацетату (3 × 100 мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають сольовим розчином та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою силікагелевої колонкової хроматографії (40 % етилацетат у гексанах), що приводить до одержання 4-(4-ізопропокси-5-нітро-2-вініл-бензоїламіно)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру у вигляді білої твердої речовини.

Стадії 4, 5 та 6: 4-(5-ізопропокси-6-нітро-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий складний ефір



4-(4-ізопропокси-5-нітро-2-вініл-бензоїламіно)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий складний ефір, отриманий у попередній стадії (1,9 г, 4,38 ммоль) розчиняють у DCM (100 мл) та охолоджують до -78 °С. О<sub>3</sub> (г.) барботують у цей розчин, поки колір розчину не стане блакитним/сірим. Потім розчин обробляють N<sub>2</sub> (г.), поки блакитний колір не зникне. Зазначений розчин нагрівають до кімнатної температури та обробляють трифенілфосфіновим полімером (5 г), попередньо розбухлим у DCM (100 мл). Через 30 хвилин, цю суміш фільтрують, фільтрат концентрують, та отриманий залишок розчиняють у суміші DCM/TFA (100 мл / 25 мл). До цієї



суміші додають три етил-силан (4,6 мл, 17,5 ммоль). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш концентрують та знову розчиняють у DCM. DCM розчин промивають за допомогою 1N водного розчину HCl (3 × 20 мл). Об'єднаний водний шар обробляють конц. водним розчином NaOH до pH=12. Водний шар екстрагують за допомогою етилацетату (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, та сушать над сульфатом натрію. Світло-жовту тверду речовину одержують після випарювання органічного розчинника.

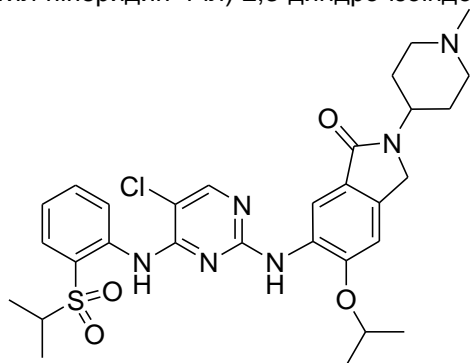
Тверду речовину розчиняють у суміші метанолу та триетиламіну (100 мл, 9:1 об'єм/ об'єм). До цієї суміші додають ди-трет-бутил-дикарбонат (680 мг, 3,1 ммоль). Після перемішування при 50 °C впродовж 30 хвилин, зазначену суміш концентрують та очищують за допомогою силікагелевої флеш колонкової хроматографії (елюент: 40~50 % етилацетат у гексанах), що приводить до одержання 4-(5-ізопропокси-6-нітро-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,74 (q, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (d, 6H).

Стадії 7, 8 та 9

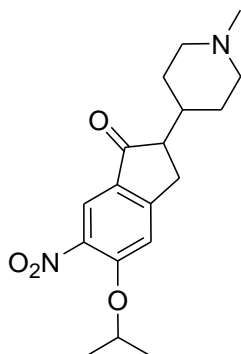
До розчину 4-(5-ізопропокси-6-нітро-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру з попередньої стадії (850 мг, 2 ммоль) у метанолі, додають Pd/C (10 % на вугіллі, 100 мг). Зазначену суміш гідрогенують при 1 атм. газу водню. Через 4 години, суміш фільтрують та концентрують. Отриманий анілін, у вигляді жовтої твердої речовини, використовують у наступній стадії без додаткового очищення. До суміші сирого продукту (2 ммоль) з попередньої стадії, (2,5-дихлор-піримідин-4-іл)-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-аміну (Проміжна сполука 2, 770 мг, 2,2 ммоль), карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль), та ксантофосу (115 мг, 0,2 ммоль) у ТГФ (20 мл), додають ацетат паладію (22 мг, 5 % ммоль) у мікрохвильовій пробірці. У суміш пропускають N<sub>2</sub> впродовж 3 хвилин. Запаяну пробірку нагрівають при 150 °C впродовж 20 хвилин при мікрохвильовому опроміненні. Зазначену суміш охолоджують, фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою силікагелевої флеш колонкової хроматографії (елюент: 65 % етилацетат у гексанах), що приводить до одержання жовтої твердої речовини. Тверду речовину обробляють за допомогою суміші DCM/TFA (1/1, 10 мл) впродовж 1 години, що супроводжують концентруванням у вакуумі. Кінцеве очищення, використовуючи препаративну RP LC-MS, забезпечує одержання 6-{5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-піперидин-4-іл-2,3-дигідро-ізоіндол-1-ону (178) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,60-9,50 (br, 1H), 9,34-9,21 (br, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,41 (d, 6H), 2,30 (d, 6H); ESMS m/z 599,2 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 2

6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-(1-метил-піперидин-4-іл)-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он (181)



Стадія 1: 5-Ізопропокси-2-(1-метил-піперидин-4-іл)-6-нітро-індан-1-он



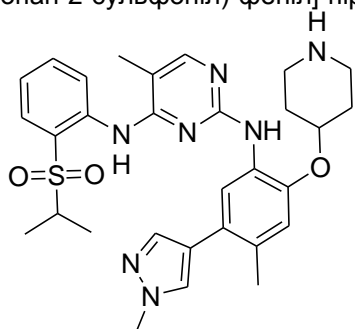
До розчину 5-ізопропокси-6-нітро-2-піперидин-4-іл-індан-1-ону (Приклад 1, Стадія 5) у ТГФ (5 мл) та метанолі (5 мл) додають формальдегід (104,2 мкл, 1,39 ммоль) та 10 крапель АсОН послідовно. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім однією частиною додають ціаноборгідрид натрію (175,1 мг, 2,78 ммоль), та реакційну суміш перемішують впродовж ще 30 хвилин. Реакцію гасять насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та концентрують у вакуумі, що приводить до одержання маслянистого залишку. Це масло розподіляють між  $\text{EtOAc}$  та сольовим розчином, органічний екстракт сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та концентрують у вакуумі. Силікагелева хроматографія (5 %  $\text{MeOH}$  у  $\text{DCM}$ ) забезпечує одержання 5-ізопропокси-2-(1-метил-піперидин-4-іл)-6-нітро-індан-1-ону; MS  $m/z$  333,2 ( $M+1$ ).

Стадії 2 та 3

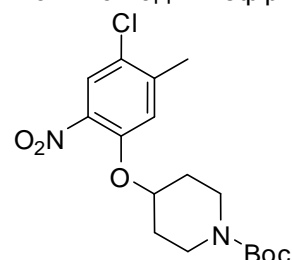
Слідуючи процедурам, описаним вище (Приклад 1, Стадії 7 та 8), використовуючи продукт зі Стадії 1, одержують заголовну сполуку 6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-(1-метил-піперидин-4-іл)-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он (181) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР 400 МГц ( $\text{DMSO}-d_6$  зі слідовими кількостями  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,46 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,98 (d, 2H), 1,28 (d, 6H), 1,14 (d, 6H); MS  $m/z$  613 ( $M+1$ ).

Приклад 3

5-Метил- $\text{N}^2$ -[4-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піперидин-4-ілокси)-феніл]- $\text{N}^4$ -[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін (35)



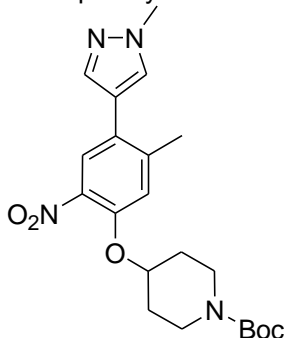
Стадія 1: 4-(4-Хлор-5-метил-2-нітро-фенокси)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий складний ефір



До суміші 4-хлор-5-метил-2-нітро-фенолу (3,752 г, 20,0 ммоль), 4-гідрокси-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру (4,83 г, 24 ммоль), та трифенілфосфіну (6,23 г, 24 ммоль) у 75 мл ТГФ додають діізопропіл-азодикарбоксилат (4,73 мл, 245 ммоль) декількома частинами при 22 °C впродовж 1 години. Реакційну суміш перемішують при тій же температурі впродовж ще 2 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок переносять у 50 мл ефіру, та залишають стояти при 22 °C впродовж 14 годин. Отримані кристали видаляють фільтруванням. Фільтрат концентрують у вакуумі, та залишок очищують на

330 г SiO<sub>2</sub> колонці (ISCO), використовуючи градієнт 20-40 % етилацетату у гексанах як елюент, що забезпечує одержання 4-(4-хлор-5-метил-2-нітро-фенокси)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру у вигляді темно-жовтого в'язкого масла. MS (ES<sup>+</sup>); 315,1 (MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>), 393,1 (MNa<sup>+</sup>).

5 Стадія 2: 4-[5-Метил-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-нітро-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий складний ефір



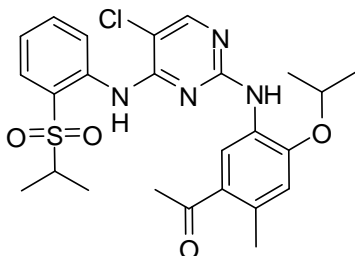
Суміш 4-(4-хлор-5-метил-2-нітро-фенокси)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру з попередньої стадії (375,8 мг, 1,01 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-  
10 [1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-1H-піразолу (Boron Molecular, 224,4 мг 1,08 ммоль), калію фосфату триосновного моногідрату (392 мг), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (45 мг), та дициклофосфінобіфенілу (43 мг) у 4 мл 1,4-діоксану/H<sub>2</sub>O (3/1) нагрівають у запаяній пробірці при 150 °C впродовж 20 хвилин при мікрохвильовому опроміненні. Реакційну суміш фільтрують через невеликий фільтр з Целіту, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрують. Залишок очищують, використовуючи SiO<sub>2</sub> колонку (ISCO),  
15 що забезпечує одержання 4-[5-метил-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-нітро-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру. MS (ES<sup>+</sup>); 417,3 (MH<sup>+</sup>), 439,2 (MNa<sup>+</sup>).

Стадії 3, 4 та 5

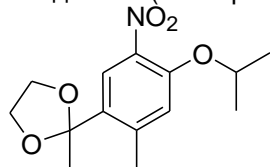
Використовуючи ту саму процедуру, що описана у синтезі Прикладу 1 (Стадії 7, 8 та 9), та кінцеве очищення, використовуючи препаративну RP LC-MS, одержують 5-метил-N<sup>2</sup>-[4-метил-5-  
20 (1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-N<sup>4</sup>-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін (35). MS (ES<sup>+</sup>): 576,3 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 4

1-(5-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-4-ізопропокси-2-метил-феніл)-етанон (36)

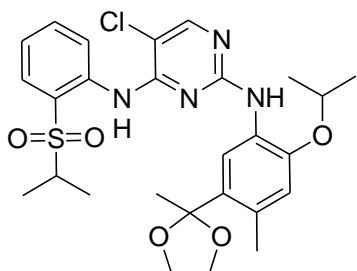


25 Стадія 1: 2-(4-Ізопропокси-2-метил-5-нітро-феніл)-2-метил-[1,3]діоксолан



Суміш 1-(4-ізопропокси-2-метил-5-нітро-феніл)-етанону (0,788 г, 3,32 ммоль), етиленгліколю (1,8 мл), та п-толуолсульфонової кислоти моногідрату (6,3 мг) у 60 мл бензолу нагрівають при  
30 зрошенні з уловлювачем Діна-Старка впродовж 18 годин. Реакційну суміш розбавляють з 100 мл етилацетату та послідовно промивають за допомогою водного насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, та насиченого сольового розчину по 100 мл кожного. Органічну фазу сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання 2-(4-ізопропокси-2-метил-5-нітро-феніл)-2-метил-[1,3]діоксолану у вигляді жовтих кристалів. MS  
35 (ES<sup>+</sup>): 282,2 (MH<sup>+</sup>).

Стадії 2 та 3: 5-Хлор-N<sup>2</sup>-[2-ізопропокси-4-метил-5-(2-метил-[1,3]діоксолан-2-іл)-феніл]-N<sup>4</sup>-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін



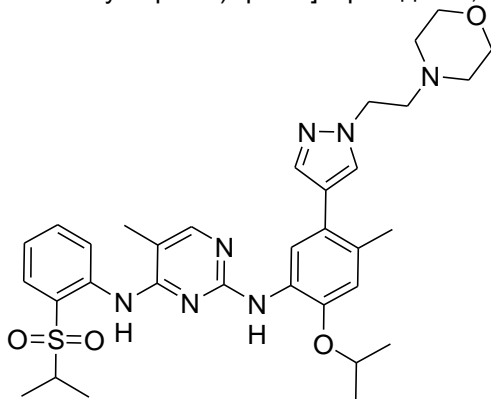
Використовуючи ту саму процедуру, що описана у синтезі Прикладу 1 (Стадії 7 та 8), застосовуючи 2-(4-ізопропокси-2-метил-5-нітро-феніл)-2-метил-[1,3]діоксолан з попередньої стадії як вихідний матеріал та очищення, використовуючи силікагелеву хроматографію (градієнт 2 % - 20 % EtOAc у гексанах), одержують 5-хлор-N2-[2-ізопропокси-4-метил-5-(2-метил-[1,3]діоксолан-2-іл)-феніл]-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін у вигляді білої твердої речовини. MS (ES<sup>+</sup>): 561,2 (MH<sup>+</sup>).

Стадія 4

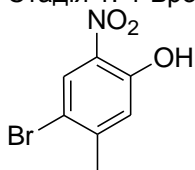
Розчин 5-Хлор-N2-[2-ізопропокси-4-метил-5-(2-метил-[1,3]діоксолан-2-іл)-феніл]-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діаміну з попередньої стадії (84 мг, 0,15 ммоль) у 5 мл 1,4-діоксану обробляють за допомогою 1 мл водного розчину 1N HCl при 22 °C впродовж 2 годин. Реакційну суміш обробляють та це забезпечує одержання 1-(5-{5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-4-ізопропокси-2-метил-феніл)-етанону (36). MS (ES<sup>+</sup>): 517,2 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 5

N<sup>2</sup>-[2-ізопропокси-4-метил-5-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-1H-піразол-4-іл]-феніл]-5-метил-N<sup>4</sup>-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін (37)

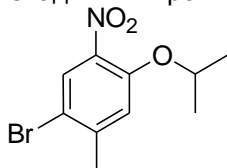


Стадія 1: 4-Бром-5-метил-2-нітро-фенол



4-Бром-3-метил-фенол (1,122 г, 6,00 ммоль) та Yb(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (372 мг) у 30 мл дихлорметану обробляють за допомогою 0,38 мл конц. HNO<sub>3</sub> при 22 °C. Після перемішування при тій же температурі впродовж 1 години, додають додаткові 0,1 мл конц. HNO<sub>3</sub>, та реакційну суміш перемішують впродовж ще однієї години. Реакційну суміш промивають за допомогою H<sub>2</sub>O, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують. Залишок очищують, використовуючи SiO<sub>2</sub> колонку (ISCO), що забезпечує одержання суміші 4-бром-5-метил-2-нітро-фенолу у вигляді жовтих кристалів та його регіоізомерного побічного продукту у вигляді помаранчевих кристалів.

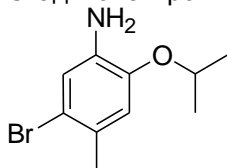
Стадія 2: 1-Бром-4-ізопропокси-2-метил-5-нітро-бензол



До суміші 4-бром-5-метил-2-нітро-фенолу з попередньої стадії (0,66 г, 2,84 ммоль), 2-пропанолу (0,262 мл), та трифенілфосфіну (894 мг) у 10 мл ТГФ додають діізопропіл-

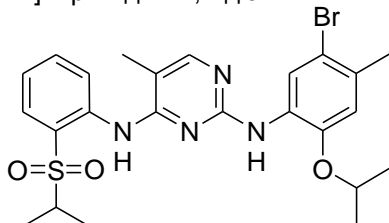
азодикарбоксилат (0,671 мл) при 22 °С. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищують, використовуючи SiO<sub>2</sub> колонку (ISCO), що забезпечує одержання 1-бром-4-ізопропокси-2-метил-5-нітро-бензолу у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Стадія 3: 5-Бром-2-ізопропокси-4-метил-феніламін



До 1-бром-4-ізопропокси-2-метил-5-нітро-бензолу з попередньої стадії (0,734 г, 2,68 ммоль) та заліза (порошок, 325 меш, 1,05 г) у 20 мл етанолу додають 1 мл 1N водного розчину HCl при охолодженні у льодяній бані. Після цього додавання, реакційну суміш нагрівають при зрошенні впродовж 2 годин. Потім додають додаткові 0,5 г заліза та реакційну суміш нагрівають при зрошенні впродовж додаткових 2 годин. Реакційну суміш охолоджують та фільтрують через фільтр з Целіту. Фільтрат концентрують у вакуумі, що забезпечує одержання 5-бром-2-ізопропокси-4-метил-феніламіну у вигляді помаранчевого масла. Зазначений продукт використовують у наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 4: N2-(5-Бром-2-ізопропокси-4-метил-феніл)-5-метил-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін



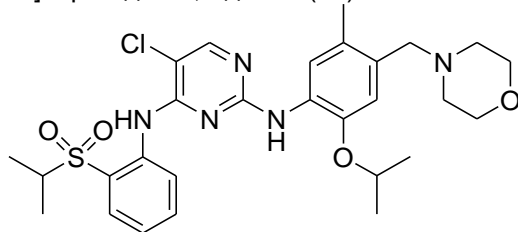
5-Бром-2-ізопропокси-4-метил-феніламін з попередньої стадії (537 мг, 2,20 ммоль) та 2-хлор-N-(2-(ізо-пропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-4-амін (Проміжна сполука 1, 652 мг, 2,00 ммоль) у присутності метансульфонової кислоти (0,143 мл) у 4 мл 2-пропанолу конденсують при 140 °С впродовж 30 хвилин у запаяній пробірці при мікрохвильовому опроміненні. Після обробки одержують N2-(5-бром-2-ізопропокси-4-метил-феніл)-5-метил-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін. MS (ES<sup>+</sup>): 535,1 (M<sup>+</sup>).

Стадія 5

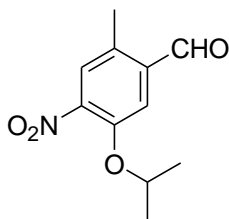
Суміш N2-(5-бром-2-ізопропокси-4-метил-феніл)-5-метил-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діаміну з попередньої стадії (53 мг, 0,099 ммоль), 4-{2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піразол-1-іл]-етил}-морфоліну (Boron Molecular, 61 мг 0,20 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (58 мг), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 мг), та трициклогексилфосфіну (8 мг) у 1 мл суміші 1,4-діоксан/H<sub>2</sub>O (3/1 об'єм/об'єм) нагрівають у запечатаній пробірці при 150 °С впродовж 20 хвилин при мікрохвильовому опроміненні. Реакційну суміш фільтрують через невеликий фільтр з Целіту та концентрують. Кінцеве очищення, використовуючи препаративну RP LC-MS, забезпечує одержання N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-1H-піразол-4-іл]-феніл)-5-метил-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діаміну (37). MS (ES<sup>+</sup>): 634,3 (M<sup>+</sup>).

Приклад 6

5-Хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-морфолін-4-ілметил-феніл)-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін (60)

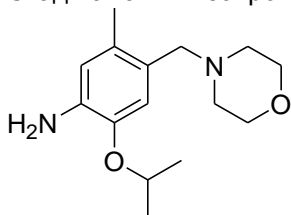


Стадії 1 та 2: 1-Хлор-5-ізопропокси-2-метил-4-нітро-бензол



До суміші 1-хлор-2-метил-4-нітро-5-ізопропокси-бензолу (Проміжна сполука 4, 870 мг, 3,77 ммоль), вінілборної кислоти дибутилового складного ефіру (1,24 мл, 5,6 ммоль), та карбонату натрію (2,8 г, 26,4 ммоль) у суміші ТГФ/Н<sub>2</sub>O (20/5 мл) додають дихлорбіс(трифенілфосфін) паладій (II) (132 мг, 5 % ммоль). Реакційну пробірку закривають, цю суміш обробляють N<sub>2</sub> впродовж 3 хвилин та потім нагрівають при 90 °C у атмосфері N<sub>2</sub> впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та виливають у насичений водний розчин хлориду амонію. Сиру реакційну суміш екстрагують за допомогою етилацетату (3 × 100 мл). Органічні екстракти об'єднують, промивають сольовим розчином та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою силікагелевої колонкової хроматографії (10 % етилацетат у гексанах), що приводить до одержання 1-метил-5-нітро-4-пропокси-2-вініл-бензолу у вигляді жовтої твердої речовини. 1-Метил-5-нітро-4-пропокси-2-вініл-бензол, отриманий у попередній стадії (360 мг, 1,63 ммоль), розчиняють у DCM (20 мл) та охолоджують до -78 °C. O<sub>3</sub> (г.) барботують у зазначений розчин, поки колір розчину не стане блакитним/сірим. Потім розчин знову барботують N<sub>2</sub> (г.), поки блакитний колір не зникне. Зазначений розчин нагрівають до кімнатної температури та обробляють трифенілфосфінним полімером (2 г), попередньо розбухлим у DCM (30 мл). Через 30 хвилин, зазначену суміш фільтрують, та фільтрат концентрують, що приводить до одержання 2-метил-4-нітро-5-пропокси-бензальдегіду у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадії 3 та 4: 2-Ізопропокси-5-метил-4-морфолін-4-ілметил-феніламін



До розчину 2-метил-4-нітро-5-пропокси-бензальдегіду отриманого у попередній стадії (34 мг, 0,152 ммоль) у суміші MeOH/ТГФ (0,5/0,5 мл), додають оцтову кислоту (5 крапель). Зазначену суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години. Потім додають ціаноборгідрид натрію (20 мг, 0,30 ммоль). Після перемішування впродовж 30 хвилин, реакцію гасять додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію. Реакційну суміш екстрагують за допомогою етилацетату (3 × 5 мл). Органічні фази об'єднують та концентрують, що приводить до одержання амінного продукту у вигляді жовтого масла, яке безпосередньо використовують у наступній стадії без додаткового очищення. До розчину продукту, отриманого у попередній стадії, у метанолі (5 мл), додають Pd/C (10 % на вугіллі, 2 мг). Зазначену суміш гідрогенують при 1 атм. водню. Через 4 години, суміш фільтрують та концентрують. Отриманий аніліновий продукт (жовта тверда речовина) використовують у наступній стадії без додаткового очищення.

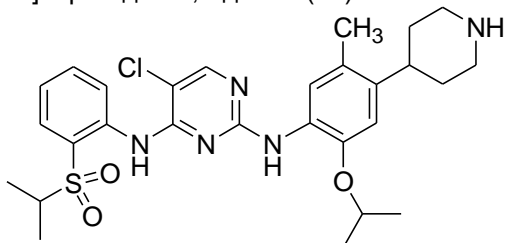
Стадія 5

До суміші анілінового продукту, отриманого у попередній стадії, (0,152 ммоль), (2,5-дихлор-піримідин-4-іл)-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-аміну (Проміжна сполука 2, 52 мг, 0,152 ммоль), карбонату цезію (99 мг, 0,30 ммоль) та ксантифосу (8 мг, 0,02 ммоль) у ТГФ (2 мл), додають ацетат паладію (2 мг, 5 % ммоль) у мікрохвильовій пробірці. Зазначену суміш барботують N<sub>2</sub> впродовж 3 хвилин та потім закрити пробірку нагрівають при 150 °C впродовж 20 хвил. при мікрохвильовому опроміненні. Реакційну суміш фільтрують, концентрують, та очищують за допомогою мас-триггерної препаративної RP LC-MS, що приводить до одержання заголовної сполуки 5-хлор-N<sup>2</sup>-(2-ізопропокси-5-метил-4-морфолін-4-ілметил-феніл)-N<sup>4</sup>-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діаміну (60) у вигляді жовтої твердої речовини: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,35 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 4,70-4,63 (br, 1H), 4,30-4,18 (br, 2H), 4,15-4,10 (br, 2H), 4,00-3,97 (br, 2H), 3,52-3,46 (br, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,95-2,84 (br, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,31 (d, 12H); ESMS m/z 574,2 (M+H<sup>+</sup>).

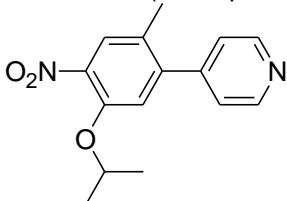
Приклад 7

5-Хлор-N<sup>2</sup>-(2-ізопропокси-5-метил-4-піперидин-4-іл-феніл)-N<sup>4</sup>-[2-(пропан-2-сульфоніл)-

феніл]-піримідин-2,4-діамін (66)

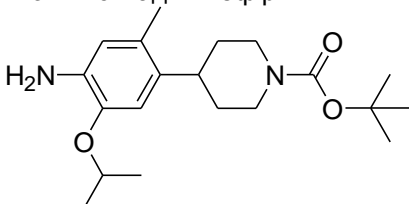


Стадія 1: 4-(5-Ізопропокси-2-метил-4-нітро-феніл)-піридин



- 5 4-Піридинборну кислоту (147 мг, 1,20 ммоль, 1,1 еквів.) розчиняють у 2:1 об'єм/об'єм суміші діоксану та H<sub>2</sub>O (15 мл) та N<sub>2</sub> барботують у неї впродовж 5 хвилин. Тріс(дипіридил)дипаладій (0) (100 мг, 0,109 ммоль, 0,1 еквів.), 2-дициклогексилфосфін-2",6'-диметоксибіфеніл (112 мг, 0,272 ммоль, 0,25 еквів.), 1-хлор-5-ізопропокси-2-метил-4-нітро-бензол (Проміжна сполука 4, 250 мг, 1,09 ммоль, 1,0 еквів.) та K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (462 мг, 2,18 ммоль, 2,0 еквів.)
- 10 додають у атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну посудину закривають та нагрівають за допомогою мікрохвильового опромінення до 150 °C впродовж 20 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавляють етилацетатом та промивають 1 N водним розчином NaOH (2х), органічний шар потім сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та фільтрують. Після концентрування, сирий продукт очищують за допомогою силікагелевої хроматографії (градієнт від гексанів до 30 % етилацетату у гексанах, ) що приводить до одержання 4-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітро-феніл)-піридину у вигляді коричневої твердої речовини: ESMS m/z 273,1 (M+H<sup>+</sup>).

Стадії 2 та 3: 4-(4-Аміно-5-ізопропокси-2-метил-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий складний ефір



- 20 4-(5-Ізопропокси-2-метил-4-нітро-феніл)-піридин з попередньої стадії (438 мг, 1,61 ммоль), розчинений у оцтовій кислоті (30 мл), обробляють за допомогою TFA (0,24 мл, 3,22 ммоль) та PtO<sub>2</sub> (176 мг, 40 % мас./мас.). Реакційну суміш енергійно перемішують при 1 атм. H<sub>2</sub> впродовж 36 годин. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розбавляють етилацетатом та промивають 1 N водним розчином NaOH (2х), потім органічний шар сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та фільтрують. Після концентрування, сирий продукт (391 мг) розчиняють у безводному розчині CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл). Додають TEA (0,44 мл, 3,15, 2 еквів.), а потім Boc<sub>2</sub>O (344 мг, 1,57 еквів., 1 еквів.). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Отриманий залишок очищують за допомогою силікагелевої хроматографії (градієнт від гексанів до 30 % етилацетату у гексанах), що приводить до одержання 4-(4-аміно-5-ізопропокси-2-метил-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру у вигляді клейкої піни: ESMS m/z 293,1 (M-tBu+H<sup>+</sup>).

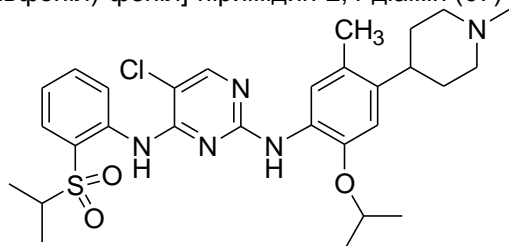
Стадії 4 та 5

- 4-(4-Аміно-5-ізопропокси-2-метил-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий складний ефір (170 мг, 0,488 ммоль) з попередньої стадії, (2,5-дихлор-піримідин-4-іл)-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-амін (Проміжна сполука 2, 169 мг, 0,488 ммоль, 1 еквів.), ксантфос (28 мг, 0,049 ммоль, 0,1 еквів.), ацетат паладію (5,5 мг, 0,024 ммоль, 0,05 еквів.), та Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (477 мг, 1,46 ммоль, 3 еквів.) розчиняють у безводному ТГФ (6 мл). N<sub>2</sub> пропускають через реакційну суміш впродовж 5 хвилин та потім реакційну посудину закривають та нагрівають з мікрохвильовим опроміненням до 150 °C впродовж 20 хвил. Реакційну суміш фільтрують та
- 35 фільтрат концентрують у вакуумі. Після концентрування, сирий продукт очищують за допомогою силікагелевої хроматографії (градієнт від гексанів до 30 % етилацетату у гексанах), що приводить до одержання 4-(4-{5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-
- 40

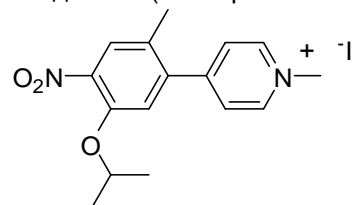
іламіно}-5-ізопропокси-2-метил-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру у вигляді жовтої плівки: ESMS  $m/z$  658,3 ( $M+H^+$ ). Цей продукт (105 мг, 0,160 ммоль) розчиняють у  $CH_2Cl_2$  (3 мл) та обробляють за допомогою TFA (3 мл). Через 45 хвил., реакційну суміш концентрують у вакуумі. 1 N HCl у  $Et_2O$  (5 мл x 2) додають, викликаючи осадження HCl солі продукту. Розчинник видаляють декантуванням. Отриманий 5-хлор-N<sup>2</sup>-(2-ізопропокси-5-метил-4-піперидин-4-іл-феніл)-N<sup>4</sup>-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін (66) сушать у високому вакуумі, приводячи до одержання брудно-білого порошку: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$  + сліди  $D_2O$ )  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 3H), 3,10-2,91 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,89-1,77 (m, 4H), 1,22 (d, 6H), 1,13 (d, 6H); ESMS  $m/z$  558,1 ( $M+H^+$ ).

Приклад 8

5-Хлор-N<sup>2</sup>-[2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метил-піперидин-4-іл)-феніл]-N<sup>4</sup>-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін (67)

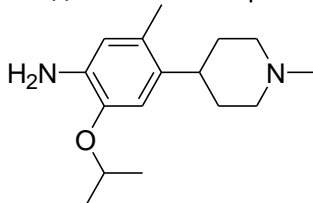


Стадія 1: 4-(5-Ізопропокси-2-метил-4-нітро-феніл)-1-метил-піридинію йодид



4-(5-Ізопропокси-2-метил-4-нітро-феніл)-піридин (Приклад 7, Стадія 1, 217 мг, 0,797 ммоль) розчиняють у безводному ТГФ (9 мл). Додають йодметан (0,10 мл, 1,61 ммоль, 2 еквів.) та реакційну суміш перемішують при 40 °С у закритій пробірці впродовж 2 днів. Леткі речовини видаляють у вакуумі, приводячи до одержання 4-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітро-феніл)-1-метил-піридинію йодиду у вигляді коричневої твердої речовини: ESMS  $m/z$  287,1 ( $M^+$ ).

Стадії 2 та 3: 2-Ізопропокси-5-метил-4-(1-метил-піперидин-4-іл)-феніламін



4-(5-Ізопропокси-2-метил-4-нітро-феніл)-1-метил-піридинію йодид з попередньої стадії (0,697 ммоль) розчиняють у  $CH_3OH$  (20 мл) та охолоджують до 0 °С. Повільно додають  $NaBH_4$  (264 мг, 6,97 ммоль, 10 еквів.). Після закінчення додавання, охолоджуючу баню усувають та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакцію гасять повільним додаванням 1N водного розчину HCl (14 мл).  $CH_3OH$  частково видаляють вакуумом. Отриманий залишок розподіляють між  $EtOAc$  та 1 N водним розчином NaOH. Додатковий 50 % водний розчин NaOH додають до одержання pH >12 водного шару.  $EtOAc$  шар промивають за допомогою 1 N водного розчину NaOH (2x), органічний шар потім сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують, та концентрують у вакуумі. Після концентрування, сирий продукт (175 мг) розчиняють у оцтовій кислоті (10 мл). Додають TFA (0,15 мл, 3 еквів.) та  $PtO_2$  (53 мг, 30 % мас./мас.) та реакційну суміш поміщають у атмосферу 50 psi  $H_2$  газу у шейкері Пара на 14 годин. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розподіляють між  $EtOAc$  та 1 N водним розчином NaOH. Додатковий 50 % водний розчин NaOH додають до одержання pH водного шару >12.  $EtOAc$  шар промивають за допомогою 1 N водного розчину NaOH (2x), органічний шар потім сушать над  $Na_2SO_4$ , фільтрують, та концентрують у вакуумі, що приводить до одержання 2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метил-піперидин-4-іл)-феніламіну, який використовують у Стадії 4 без додаткового очищення: ESMS  $m/z$  263,2 ( $M+H^+$ ).

Стадія 4

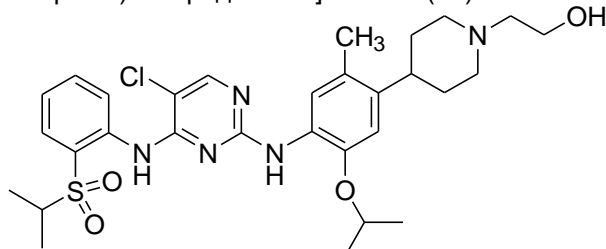
Використовуючи ту саму процедуру, що описана у синтезі Прикладу 7 (Стадія 4), та кінцеве



очищення, використовуючи препаративну RP LC-MS, одержують 5-хлор-N<sup>2</sup>-[2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метил-піперидин-4-іл)-феніл]-N<sup>4</sup>-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін (67) у вигляді блідо-жовтого порошку: (HCl сіль, ДМСО-d<sub>6</sub> + сліди D<sub>2</sub>O) δ 8,28 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 3,51-3,37 (m, 3H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 4H), 1,19 (d, 6H), 1,11 (d, 6H); ESMS m/z 572,2 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 9

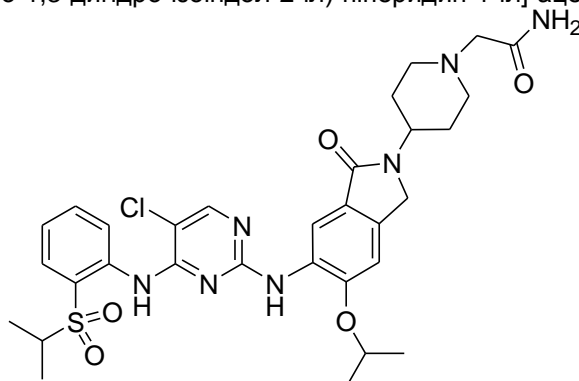
2-[4-(4-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-метил-феніл)-піперидин-1-іл]-етанол (72)



5-Хлор-N<sup>2</sup>-(2-ізопропокси-5-метил-4-піперидин-4-іл-феніл)-N<sup>4</sup>-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін (Приклад 7, 0,087 ммоль) розчиняють у безводному ДМФА (1 мл). Додають ТЕА (0,04 мл, 0,262 ммоль, 3 еквів.), а потім 2-бром-етанол (0,019 мл, 0,262 ммоль, 3 еквів.), розчинений у безводному ДМФА (0,7 мл). Реакційну посудину закривають та нагрівають при 70 °C впродовж 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавляють етилацетатом та промивають 1 N водним розчином NaOH (5x), органічний шар потім сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та фільтрують. Після концентрування, сирий продукт очищують, використовуючи препаративну RP LC-MS, що приводить до одержання 2-[4-(4-{5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-метил-феніл)-піперидин-1-іл]-етанолу (72) у вигляді жовтого порошку: ESMS m/z 602,2 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 10

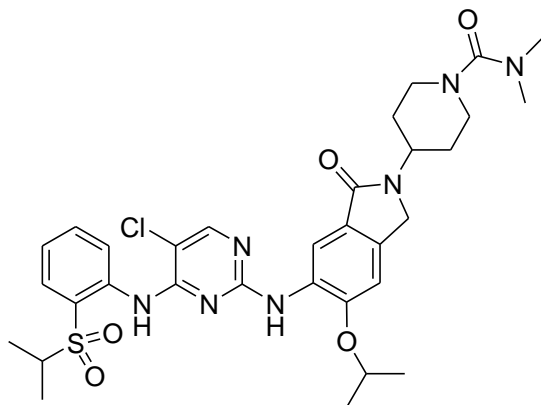
2-[4-(6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-іл]-ацетамід (149)



До суміші 6-{5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-піперидин-4-іл-2,3-дигідро-ізоіндол-1-ону (Приклад 1, 20 мг, 0,033 ммоль) та триетиламіну (23 мкл, 0,165 ммоль) у ДМФА (1,5 мл), додають 2-бром-ацетамід (10 мг, 0,066 ммоль). Зазначену суміш перемішують при 60 °C впродовж 4 годин. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат очищують мас-тригерною препаративною RP LC-MS, що приводить до одержання заголовної сполуки 2-[4-(6-{5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-іл]-ацетаміду (136) у вигляді білої твердої речовини: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,41 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (br, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,19-4,15 (br, 2H), 3,87-3,78 (br, 2H), 2,37-2,19 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,40 (d, 6H), 1,25 (d, 6H); ESMS m/z 656,2 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 11

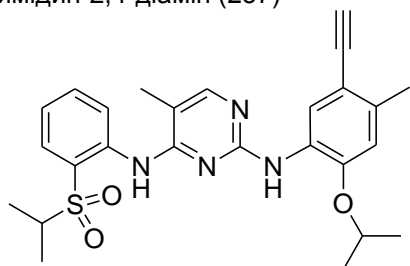
4-(6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти диметиламід (155)



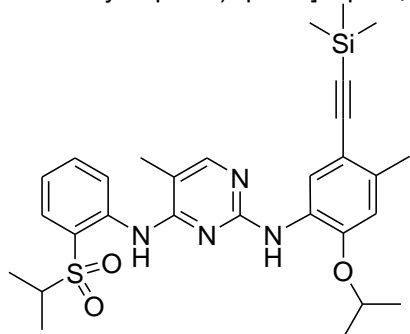
До суміші 6-(5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-піперидин-4-іл-2,3-дигідро-ізоіндол-1-ону (Приклад 1, 20 мг, 0,033 ммоль) та триетиламіну (23 мкл, 0,165 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) додають диметилкарбаміл-хлорид (11 мг, 0,1 ммоль). Зазначену суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат очищують мас-тригерною препаративною RP LC-MS, що приводить до одержання заголовної сполуки 4-(6-{5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти диметиламиду (155) у вигляді білої твердої речовини:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8,29 (s, 1H), 8,26 (br, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,35-4,29 (m, 1H), 3,83 (d, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 3H), 2,88 (s, 6H), 1,88-1,84 (m, 3H), 1,36 (d, 6H), 1,25 (d, 6H); ESMS  $m/z$  670,2 ( $M+H^+$ ).

Приклад 12

N2-(5-Етиніл-2-ізопропокси-4-метил-феніл)-5-метил-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін (257)



Стадія 1: N2-(2-Ізопропокси-4-метил-5-триметилсиланілетиніл-феніл)-5-метил-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін



Суміш N2-(5-бром-2-ізопропокси-4-метил-феніл)-5-метил-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діаміну (Приклад 5, Стадія 4, 110 мг, 0,21 ммоль), етиніл-триметил-силану (0,14 мл), N, N-діізопропіл-етиламіну (0,10 мл),  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  (12 мг),  $\text{tBu}_3\text{PNHBF}_4$  (17 мг), та CuI (4 мг) у 1 мл 1,4-діоксану перемішують при 22 °C впродовж 20 годин, що супроводжують нагріванням при 60 °C впродовж ще 2 годин. Реакційну суміш фільтрують через невеликий фільтр з Целіту та концентрують. Залишок очищують на 4 г  $\text{SiO}_2$  колонці (ISCO), використовуючи градієнт від 0 до 20 % етилацетату у гексанах як елюент, що забезпечує одержання N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-триметилсиланілетиніл-феніл)-5-метил-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діаміну у вигляді жовтого в'язкого масла.

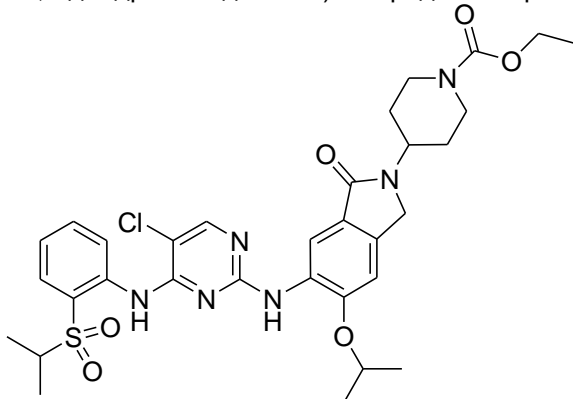
Стадія 2

Розчин N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-триметилсиланілетиніл-феніл)-5-метил-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діаміну з попередньої стадії (0,102 г, 0,18 ммоль) у 2,5 мл

ТГФ обробляють за допомогою TBAF (0,5 мл, 1М у ТГФ) та 30 мкл АсОН при 22 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрують та залишок очищують, використовуючи 4 г SiO<sub>2</sub> колонку (ISCO), що забезпечує одержання N2-(5-етиніл-2-ізопропокси-4-метил-феніл)-5-метил-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діаміну (257). MS (ES<sup>+</sup>): 479,2 (MН<sup>+</sup>).

5 Приклад 13

4-(6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти етиловий складний ефір (175)

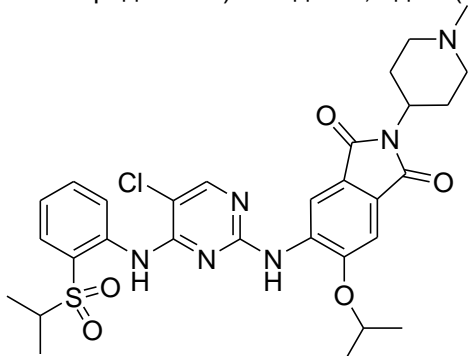


10 До суміші 6-{5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-піперидин-4-іл-2,3-дигідро-ізоіндол-1-ону (Приклад 1, 15 мг, 0,025 ммоль) та триетиламіну (37,5 мкл, 0,25 ммоль) у ДМФА (0,5 мл), додають етил-хлорформіат (5,4 мг, 0,05 ммоль). Цю суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години. Сиру реакційну суміш очищують за допомогою мас-триггерної препаративної RP LC-MS, що приводить до одержання заголовної сполуки 4-(6-{5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової

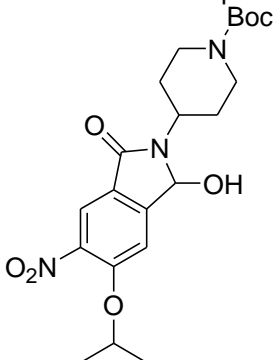
15 етилового складного ефіру (175) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d<sub>6</sub> із слідами D<sub>2</sub>O) δ 8,55 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,06 (q, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 1,17 (d, 6H); MS m/z 671 (M+1).

20 Приклад 14

5-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-6-ізопропокси-2-(1-метил-піперидин-4-іл)-ізоіндол-1,3-діон (176)



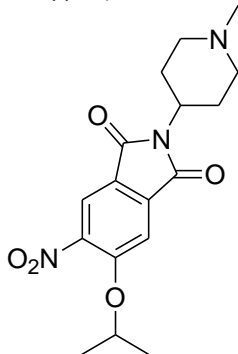
25 Стадія 1: 4-(1-Гідрокси-6-ізопропокси-5-нітро-3-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий складний ефір



4-(4-Ізопропокси-5-нітро-2-вініл-бензоїламіно)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-

бутиловий складний ефір (Приклад 1, Стадія 3, 1,2 г, 2,77 ммоль), розчинений у 50 мл DCM, охолоджують до -78 °С. Газ озон барботують у цей розчин до вичерпування вихідного матеріалу та потім газоподібний азот барботують через цей розчин впродовж 5 хвилин. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Додають трифенілфосфін-полімер (2,77 г) у 10 мл DCM та отриману суміш перемішують впродовж 1,5 години. Полімер видаляють фільтруванням та фільтрат концентрують. Силікагелева хроматографія (5 % MeOH у DCM) забезпечує одержання 4-(1-гідрокси-6-ізопропокси-5-нітро-3-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру; MS m/z 336,2 (M-Вос+H<sup>+</sup>).

Стадії 2, 3 та 4: 5-ізопропокси-2-(1-метил-піперидин-4-іл)-6-нітро-індан-1,3-діон



До розчину 4-(1-гідрокси-6-ізопропокси-5-нітро-3-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру з попередньої стадії (173,9 мг, 0,4 ммоль) у ДМФА (4 мл) додають дихромат піридинію (286,5 мг, 0,8 ммоль) однією частиною. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин, реакційну суміш виливають у 25 мл води та продукт екстрагують за допомогою EtOAc. Органічні екстракти сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують у вакуумі, що приводить до одержання сирого 4-(5-ізопропокси-6-нітро-1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру, який безпосередньо використовують у наступній стадії без додаткового очищення.

До розчину 4-(5-ізопропокси-6-нітро-1,3-діоксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру, одержаного у попередній стадії у 3 мл DCM, додають TFA (3 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години. Після концентрування, до сирі реакційної суміші додають воду (5 мл), отриману суміш нейтралізують до pH=8 додаванням NaHCO<sub>3</sub>, та продукт екстрагують за допомогою DCM. Органічні екстракти сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують у вакуумі, що приводить до одержання сирого 5-ізопропокси-6-нітро-2-піперидин-4-іл-ізоіндол-1,3-діону, який безпосередньо використовують у наступній стадії без додаткового очищення.

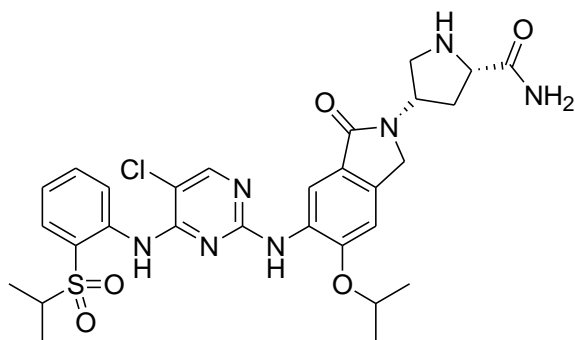
До розчину 5-ізопропокси-6-нітро-2-піперидин-4-іл-ізоіндол-1,3-діону, одержаного у попередній стадії у ТГФ (5 мл) та метанолі (5 мл), послідовно додають формальдегід (30 мкл, 0,4 ммоль) та 2 краплі AcOH. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім однією частиною додають ціаноборгідрид натрію (50,4 мг, 0,8 ммоль) та отриману суміш перемішують впродовж ще 30 хвилин. Реакцію гасять додаванням насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl, що супроводжують концентруванням у вакуумі, що приводить до одержання маслянистого залишку. Це масло розподіляють між EtOAc та сольовим розчином. Органічний екстракт сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та концентрують. Силікагелева хроматографія (5 % MeOH у DCM) забезпечує одержання 5-ізопропокси-2-(1-метил-піперидин-4-іл)-6-нітро-індан-1,3-діону; MS m/z 347,2 (M+1).

Стадії 5 та 6

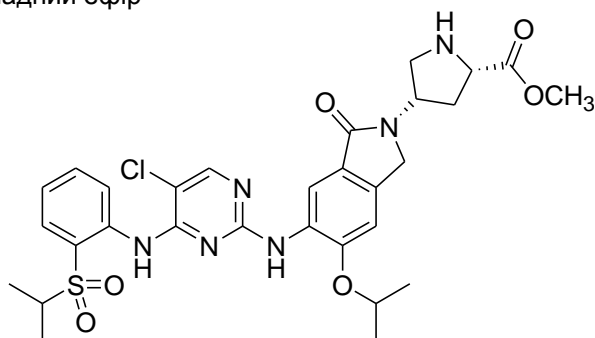
Слідуючи процедурам, описаним вище (Приклад 1, Стадії 7 та 8), використовуючи продукт зі Стадії 4, одержують заголовну сполуку 5-{5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-6-ізопропокси-2-(1-метил-піперидин-4-іл)-ізоіндол-1,3-діон (176) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР 400 МГц (DMCO-d<sub>6</sub> із слідами D<sub>2</sub>O) δ 8,44 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,51 (m, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,35 (d, 6H), 1,13 (d, 6H); MS m/z 627 (M+1).

Приклад 15

(2S, 4S)-4-(6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піролідин-2-карбонової кислоти амід (177)



Стадія 1: (2S, 4S)-4-(6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піролідин-2-карбонової кислоти метиловий складний ефір



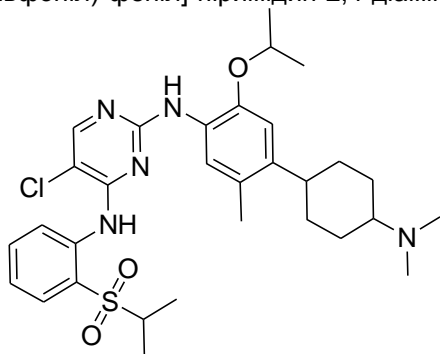
Слідуючи процедурам, описаним вище (Приклад 1), використовуючи N-Вос-цис-4-аміно-L-проліну метиловий складний ефір замість 4-аміно-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового складного ефіру, одержують (2S, 4S)-4-(6-{5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піролідин-2-карбонової кислоти метиловий складний ефір; MS m/z 643,2 (M+1).

#### Стадія 2

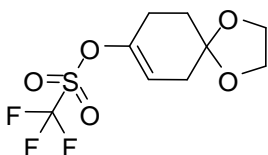
(2S, 4S)-4-(6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піролідин-2-карбонової кислоти метиловий складний ефір, отриманий у Стадії 1 (20 мг, 0,03 ммоль), розчиняють у 7 N розчині амонію у MeOH (3 мл, 21 ммоль). Отриманий розчин нагрівають, використовуючи мікрохвильове випромінювання, до 120 °C впродовж 1 години. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрують у вакуумі, нейтралізують до pH=8 насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, та екстрагують за допомогою DCM. Органічні екстракти сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують, та концентрують у вакуумі, що приводить до одержання (2S, 4S)-4-(6-{5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піролідин-2-карбонової кислоти аміду (177) у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР 400 МГц (DMCO-d<sub>6</sub> із слідами D<sub>2</sub>O) δ 8,47 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,43 (dd, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,22 (d, 6H), 1,10 (d, 6H); MS m/z 628 (M+1).

#### Приклад 16

5-Хлор-N2-[4-(4-диметиламіно-циклогексил)-2-ізопропокси-5-метил-феніл]-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін (21)

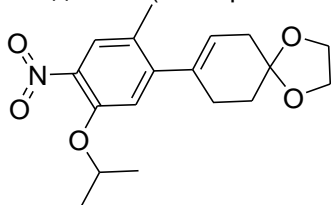


Стадія 1: 1,4-діоксаспіро[4.5]дец-7-ен-8-іл-трифторметансульфонат



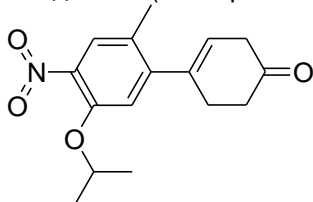
Розчин 0,5 М KHMDS у толуолі (4,7 мл, 2,34 ммоль) додають до розчину 1,4-діоксаспіро[4.5]декан-8-ону (1,80 ммоль) та N-фенілтрифторметансульфоніміду (2,34 ммоль) у сухому ТГФ (18 мл) при -78 °С у атмосфері аргону. Після перемішування при -78 °С впродовж 4 годин, суміш гасять за допомогою H<sub>2</sub>O, екстрагують за допомогою діетилового ефіру та сушать з MgSO<sub>4</sub>. Після обробки та силікагелевої флеш хроматографії (гексан/EtOAc 90:10), виділяють 1,4-діоксаспіро[4.5]дец-7-ен-8-іл трифторметансульфонат: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 5,66 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,53 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,90 (t, 2H), MS (ES<sup>+</sup>): 289,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадія 2: 8-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітрофеніл)-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-7-ен



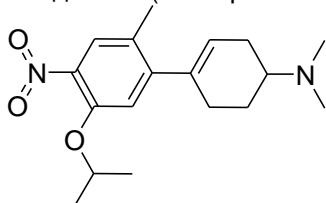
Перемішуваний розчин 1,4-діоксаспіро[4.5]дец-7-ен-8-іл-трифторметансульфонату (0,03 ммоль) та 2-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітрофеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (Проміжна сполука 5, 0,04 ммоль) у ТГФ (3 мл), що містить [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] (0,013 ммоль) та K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (0,045 ммоль), нагрівають до 80 °С у атмосфері аргону впродовж 16 годин. Після обробки та силікагелевої флеш хроматографії (гексан/EtOAc 4:1), одержують 8-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітрофеніл)-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-7-ен. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,62 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,89 (t, 2H), 1,29 (d, 6H), MS (ES<sup>+</sup>): 334,16 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадія 3: 4-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітрофеніл)циклогекс-3-енон



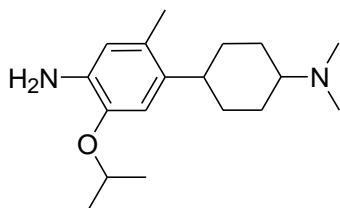
Розчин 8-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітрофеніл)-1,4-діоксаспіро[4.5]дец-7-ену (0,1 ммоль) у 2,5 мл TFA та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:4 об'єм/об'єм), перемішують при кімнатній температурі впродовж 6 годин. Після обробки та силікагелевої флеш хроматографії (гексан/EtOAc 4:1), одержують 4-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітрофеніл)циклогекс-3-енон. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7,63 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,73 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,37 (d, 6H), MS (ES<sup>+</sup>): 290,13 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадія 4: 4-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітрофеніл)-N, N-диметилциклогекс-3-енамін



До розчину 4-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітрофеніл)циклогекс-3-енону (0,1 ммоль) та диметиламіну (0,11 ммоль) у 2 мл 1,2-дихлоретану, додають AcOH (0,1 ммоль) та NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,11 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 10 годин. Після обробки та силікагелевої флеш хроматографії (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1), одержують 4-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітрофеніл)-N, N-диметилциклогекс-3-енамін. MS (ES<sup>+</sup>): 319,19 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадія 5: 4-(4-(диметиламіно)циклогексил)-2-ізопропокси-5-метиланілін



До розчину 4-(5-ізопропокси-2-метил-4-нітрофеніл)-N, N-диметилциклогекс-3-енаміну (0,1 ммоль) у 10 мл MeOH, додають Pd/C (5 мг) у атмосфері аргону. Суспензію перемішують при 1 атм. H<sub>2</sub> впродовж 6 годин. Після фільтрування, розчинник видаляють та одержують 4-(4-  
5 (диметиламіно)циклогексил)-2-ізопропокси-5-метиланілін. MS (ES<sup>+</sup>): 291,24 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Стадія 6

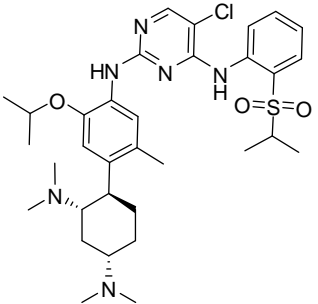
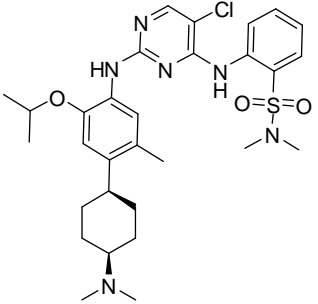
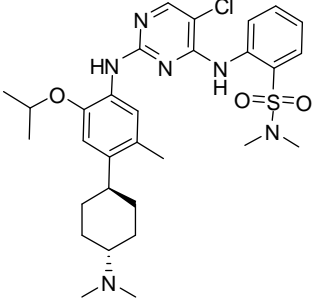
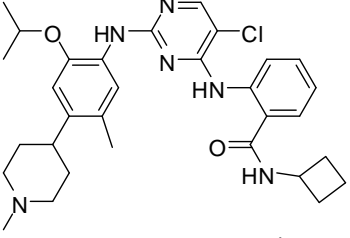
Слідуючи процедурі, описаній вище (Приклад 7, Стадія 4), використовуючи продукт зі Стадії 5, одержують заголовну сполуку 5-хлор-N2-[4-(4-диметиламіно-циклогексил)-2-ізопропокси-5-метил-феніл]-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін (21). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц) δ 8,36-8,38 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 6,89-7,02 (d, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,37-3,39 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,17-2,22 (m, 4H), 1,64-2,01 (m, 8H), 1,25-1,32 (m, 12H); MS (ES<sup>+</sup>): 600,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Приклади сполук даного винаходу представлені нижче. У Таблиці 1 показані приклади сполук Формули (1A).

Таблиця 1

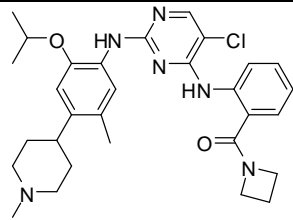
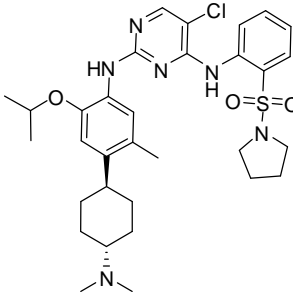
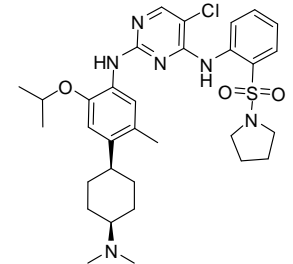
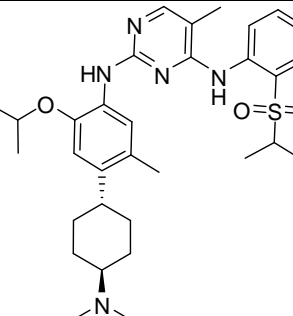
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (DMCO - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
1	<p>(2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)феніл)(піролідин-1-іл)метанон</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 563,1 (M+1) <sup>+</sup> .
2	<p>2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N-циклопентилбензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 577,2 (M+1) <sup>+</sup> .
3	<p>N2-(4-((1R, 2S, 4R)-2,4-біс(диметиламіно)-циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 643,3 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 1

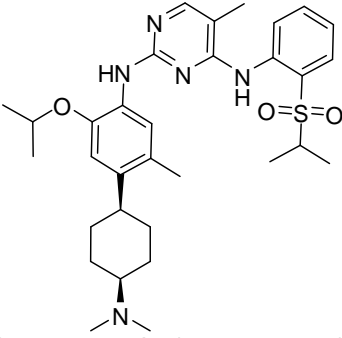
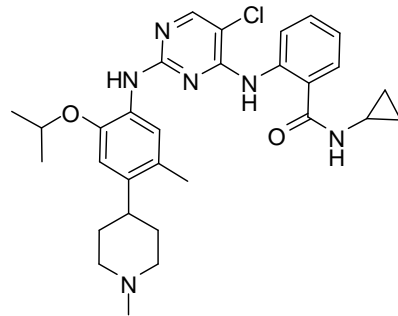
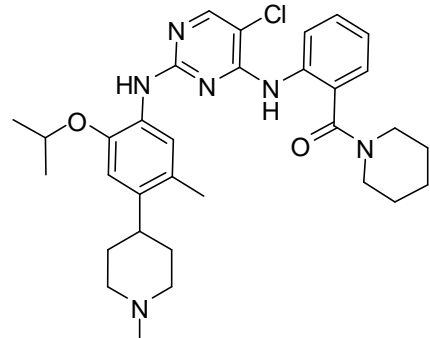
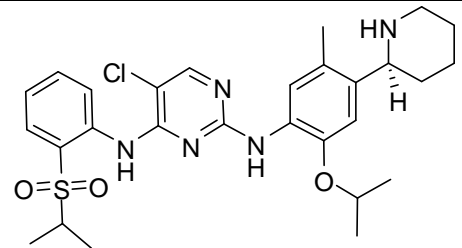
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
4	 <p>N2-(4-((1R, 2S, 4S)-2,4-біс(диметиламіно)-циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 643,3 (M+1) <sup>+</sup> .
5	 <p>2-(5-хлор-2-(4-((1s, 4s)-4-(диметиламіно)-циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніламіно)-піримідин-4-іламіно)-N, Nдиметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 601,2 (M+1) <sup>+</sup> .
6	 <p>2-(5-хлор-2-(4-((1r, 4r)-4-(диметиламіно)циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 601,2 (M+1) <sup>+</sup> .
7	 <p>2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N-циклобутилбензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 563,1 (M+1) <sup>+</sup> .



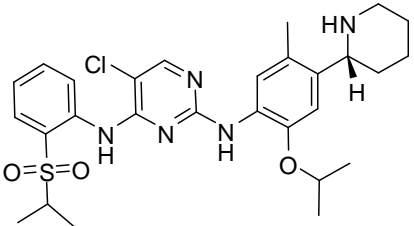
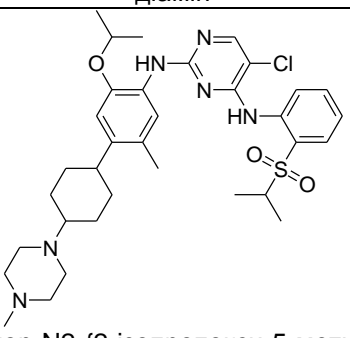
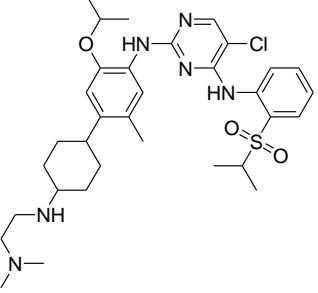
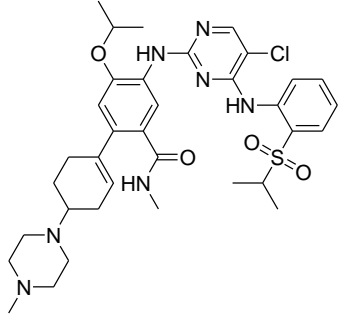
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
8	 <p>азетидин-1-іл(2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)феніл)метанон</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 549,1 (M+1) <sup>+</sup> .
9	 <p>5-хлор-N2-(4-((1r, 4r)-4-(диметиламіно)-циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-N4-(2-(піролідин-1-ілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 627,2 (M+1) <sup>+</sup> .
10	 <p>5-хлор-N2-(4-((1s, 4s)-4-(диметиламіно)-циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-N4-(2-(піролідин-1-ілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 627,2 (M+1) <sup>+</sup> .
11	 <p>N2-(4-((1r, 4r)-4-(диметиламіно)циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 580,8 (M+1) <sup>+</sup> .

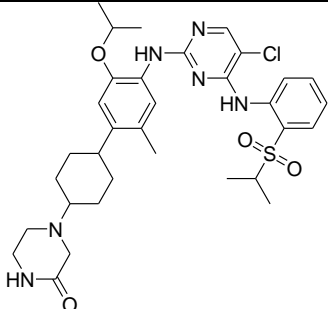
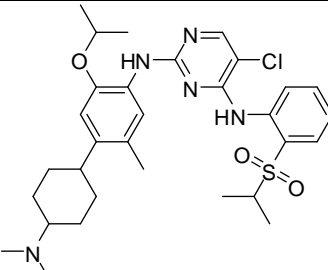
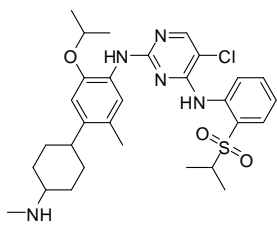
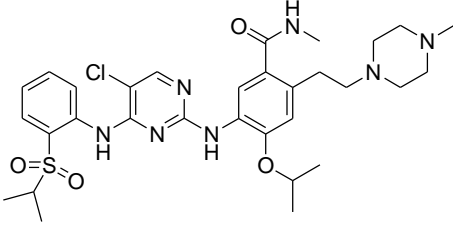
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
12	 <p>N2-(4-((1s, 4s)-4-(диметиламіно)циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 580,8 (M+1) <sup>+</sup> .
13	 <p>2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N-циклопропілбензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 549,1 (M+1) <sup>+</sup> .
14	 <p>(2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)феніл)(піперидин-1-іл)метанон</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 577,1 (M+1) <sup>+</sup> .
15	 <p>(S)-5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-2-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 558,1 (M+1) <sup>+</sup> .

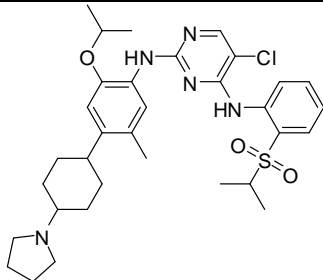
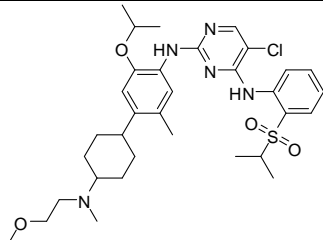
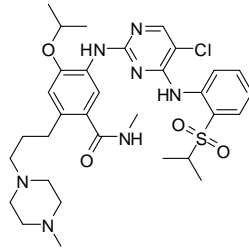
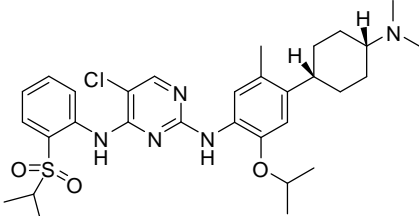
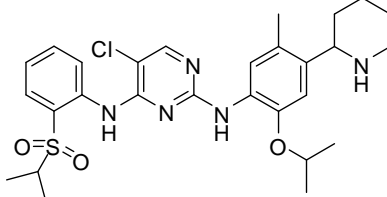
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (DMSO - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
16	 <p>(R)-5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-2-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 558,1 (M+1) <sup>+</sup> .
17	 <p>(цис, транс) 5-Хлор-N2-{2-ізопропокси-5-метил-4-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-циклогексил]-феніл}-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ 8,34-8,37 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89-7,96 (m, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 6,86-6,96 (d, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 3,34-3,53 (m, 1H), 2,15-2,91 (m, 12H), 1,94-1,97 (m, 4H), 1,23-1,72 (m, 20H); MS (ES <sup>+</sup> ): 654,8 (M+1) <sup>+</sup> .
18	 <p>(цис, транс) 5-хлор-N2-{4-[4-(2-диметиламіно-етил-аміно)-циклогексил]-2-ізопропокси-5-метил-феніл}-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ 8,35-8,37 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 7,7 - 7,74 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 6,89-7,03 (d, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H), 3,30-3,60 (m, 5H), 3,01 (s, 6H), 2,81-2,84 (m, 1H), 1,25-2,30 (m, 24H); MS (ES <sup>+</sup> ): 643,3 (M+1) <sup>+</sup> .
19	 <p>5-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-4-ізопропокси-N-метил-2-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-циклогекс-1-еніл]-бензамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ 8,51-8,56 (t, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,54 - 7,58 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 4,77-4,84 (m, 1H), 2,66-3,32 (m, 15H), 1,22-2,21 (m, 18H); MS (ES <sup>+</sup> ): 696,2 (M+1) <sup>+</sup> .

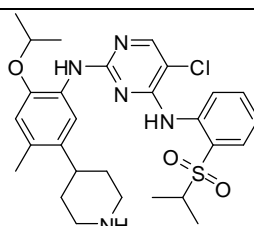
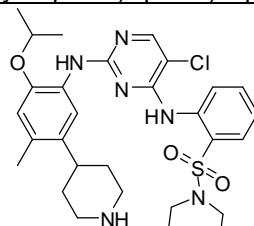
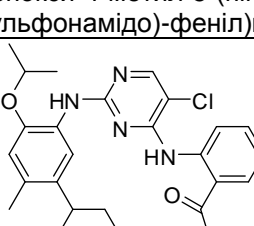
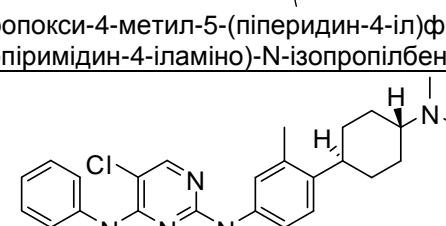
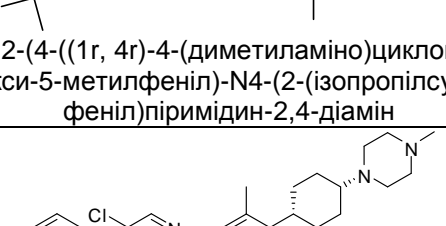
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
20	 <p>4-[4-(4-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-метил-феніл)-циклогексил]-піперазин-2-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ 8,34-8,36 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 6,90-7,01 (d, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,36-3,62 (m, 6H), 1,65-2,42 (m, 12H), 1,24-1,31 (m, 12H); MS (ES <sup>+</sup> ): 655,3 (M+1) <sup>+</sup> .
21	 <p>5-Хлор-N2-[4-(4-диметиламіно-циклогексил)-2-ізопропокси-5-метил-феніл]-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ 8,36-8,38 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 6,89-7,02 (d, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,37-3,39 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,17-2,22 (m, 4H), 1,64-2,01 (m, 8H), 1,25-1,32 (m, 12H); MS (ES <sup>+</sup> ): 600,3 (M+1) <sup>+</sup> .
22	 <p>5-Хлор-N2-[2-ізопропокси-5-метил-4-(4-метиламіно-циклогексил)-феніл]-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ 8,32-8,34 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 7,40-7,41 (d, 1H), 6,91-7,02 (d, 1H), 4,61-4,66 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 1H), 2,74-2,78 (d, 3H), 2,17-2,28 (m, 4H), 1,64-2,03 (m, 8H), 1,24-1,31 (m, 12H); MS (ES <sup>+</sup> ): 586,2 (M+1) <sup>+</sup> .
23	 <p>5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N-метил-2-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил)бензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 645,2 (M+1) <sup>+</sup>

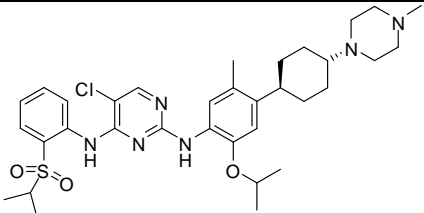
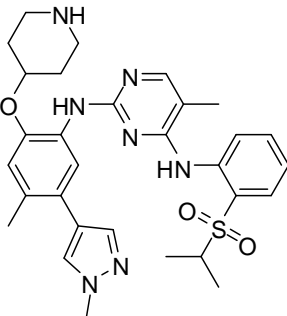
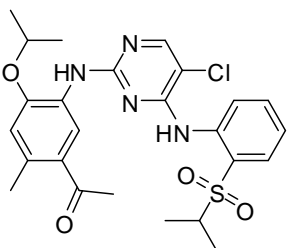
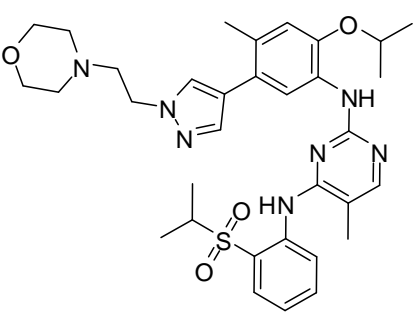
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (DMSO - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
24	 <p>5-Хлор-N2-[2-ізопропокси-5-метил-4-(4-піролідин-1-іл-циклогексил)-феніл]-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ 8,36-8,38 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 6,88-7,02 (d, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,65-3,85 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 1H), 3,16-3,20 (m, 2H), 2,77-2,96 (m, 1H), 1,22-2,35 (m, 28H); MS (ES <sup>+</sup> ): 626,3 (M+1) <sup>+</sup> .
25	 <p>5-Хлор-N2-(2-ізопропокси-4-{4-[(2-метокси-етил)-метил-аміно]-циклогексил}-5-метил-феніл)-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ 8,36-8,38 (d, 1H), 8,20-8,21 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 2H), 6,90-7,02 (d, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,32-3,77 (m, 8H), 2,90-2,99 (m, 3H), 2,77-2,96 (m, 1H), 1,22-2,33 (m, 24H); MS (ES <sup>+</sup> ): 644,3 (M+1) <sup>+</sup> .
26	 <p>5-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-4-ізопропокси-N-метил-2-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-бензамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ 8,44-8,46 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 8H), 3,32-3,35 (m, 1H), 3,06-3,10 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,81-2,87 (m, 5H), 2,16-2,20 (m, 2H), 1,27-1,39 (m, 12H); MS (ES <sup>+</sup> ): 658,3 (M+1) <sup>+</sup> .
27	 <p>5-хлор-N2-(4-((1s, 4s)-4-(диметиламіно)-циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 600,2 (M+1) <sup>+</sup> .
28	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-2-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 558,2 (M+1) <sup>+</sup> .

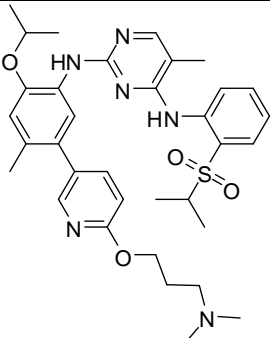
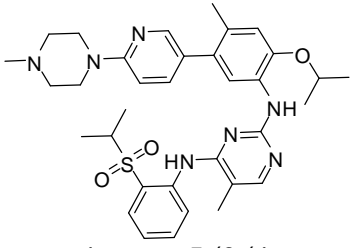
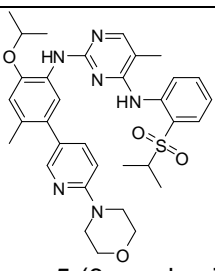
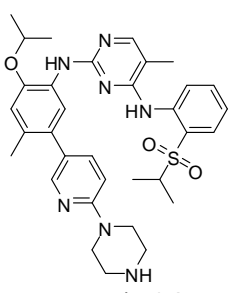
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
29	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл) піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 558,2 (M+1) <sup>+</sup> .
30	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(морфоліносульфонамідо)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 601,2 (M+1) <sup>+</sup> .
31	 <p>2-(2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(піперидин-4-іл)феніламіно)-5-хлорпіримідин-4-іламіно)-N-ізопропілбензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 537,3 (M+1) <sup>+</sup> .
32	 <p>5-хлор-N2-(4-((1r, 4r)-4-(диметиламіно)циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 600,3 (M+1) <sup>+</sup> .
33	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-((1s, 4s)-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексил)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 655,3 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 1

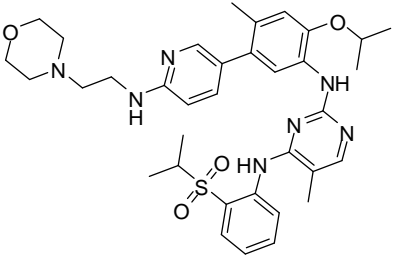
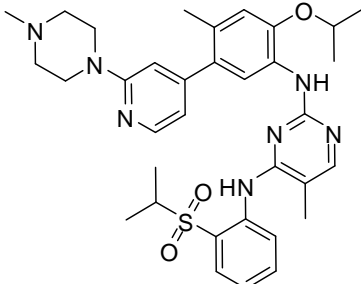
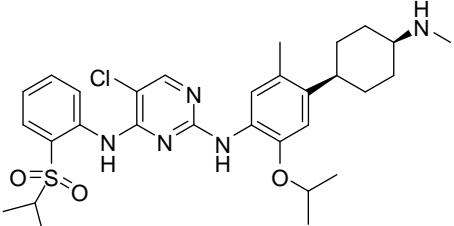
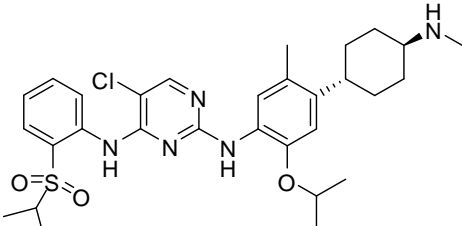
	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО - $d_6$ ) та/або MS (m/z)
34	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-((1r, 4r)-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогексил)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 655,3 (M+1) <sup>+</sup> .
35	 <p>5-Метил-N2-[4-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін</p>	1,10 (6H, d, J=5,7), 1,89 (2H, br), 2,03 (2H, br), 2,16 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,05 (2H, br), 3,49 (3H, br), 3,89 (3H, s), 4,72 (1H, br), 7,06 (1H, s), 7,21 (1H, br), 7,30 (1H, br), 7,41 (1H, br. s), 7,46 (1H, br. s), 7,69 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=7,4), 7,95 (1H, br), 8,04 (1H, br. s), 9,79 (2H, br. s), MS (ES <sup>+</sup> ): 576,3 (M+1) <sup>+</sup> .
36	 <p>1-(5-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-4-ізопропокси-2-метил-феніл)-етанон</p>	1,10 (6H, d, J=5,7), 1,89 (2H, br), 2,03 (2H, br), 2,16 (3H, s), 2,32 (3H, s), 3,05 (2H, br), 3,49 (3H, br), 3,89 (3H, s), 4,72 (1H, br), 7,06 (1H, s), 7,21 (1H, br), 7,30 (1H, br), 7,41 (1H, br. s), 7,46 (1H, br. s), 7,69 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=7,4), 7,95 (1H, br), 8,04 (1H, br. s), 9,79 (2H, br. s), MS (ES <sup>+</sup> ): 517,2 (M+1) <sup>+</sup> .
37	 <p>N2-{2-Ізопропокси-4-метил-5-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-1H-піразол-4-іл]-феніл}-5-метил-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін</p>	1,14 (6H, d, J=6,8), 1,25 (6H, d, J=6,0), 2,12 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,52 (перекривається з ДМСО), 3,14 (2H, дуже шир.), 3,45 (1H, sept, J=6,8), 3,70 (4H, дуже шир.), 3,93 (2H, дуже шир.), 4,6 (1 або 2H, br. s), 4,63 (1H, sept, J=6,1), 6,99 (1H, s), 7,23 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,78 (2H, m), 7,91 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,33 (1H, br. s), недостає аніліно NH, MS (ES <sup>+</sup> ): 634,3 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 1

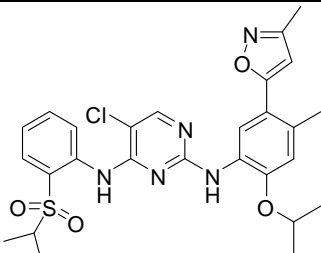
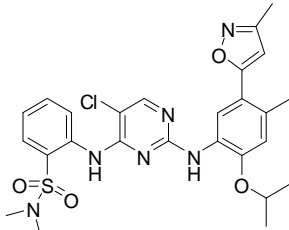
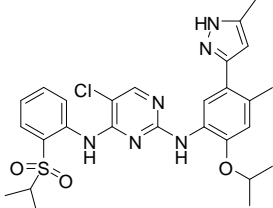
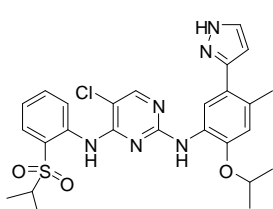
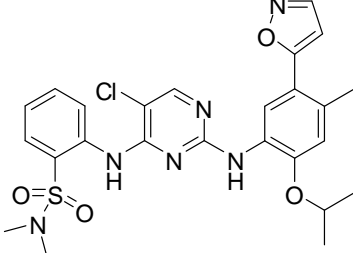
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (DMSO - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
38	 <p>N2-(5-(6-(3-(диметиламіно)пропокси)піридин-3-іл)-2-ізопропокси-4-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	1,06 (6H, d, J=6,7), 1,28 (6H, d, J=6,0), 2,15 (6H, s), 2,19 (2H, br, m), 2,80 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,25 (2H, m), 3,39 (1H, m), 4,39 (2H, t, J=6,1), 4,70 (1H, sept, J=6,1), 6,86 (1H, d, J=8,5), 7,07 (1H, s), 7,19 (1H, br. s), 7,35 (2H, br. s), 7,48 (1H, br, m), 7,74 (1H, br, d, J=6,4), 7,84 (2H, br. s), 8,05 (1H, br. s), 9,76 (1H, s), 10,15 (1H, br. s), MS (ES <sup>+</sup> ): 633,8 (M+1) <sup>+</sup> .
39	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	1,06 (6H, d, J=6,7), 1,28 (6H, d, J=6,0), 2,15 (6H, s), 2,19 (2H, br, m), 2,80 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,25 (2H, m), 3,39 (1H, m), 4,39 (2H, t, J=6,1), 4,70 (1H, sept, J=6,1), 6,86 (1H, d, J=8,5), 7,07 (1H, s), 7,19 (1H, br. s), 7,35 (2H, br. s), 7,48 (1H, br, m), 7,74 (1H, br, d, J=6,4), 7,84 (2H, br. s), 8,05 (1H, br. s), 9,76 (1H, s), 10,15 (1H, br. s), MS (ES <sup>+</sup> ): 630,8 (M+1) <sup>+</sup> .
40	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(6-(морфолінопіридин-3-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	1,08 (6H, d, J=6,7), 1,28 (6H, d, J=6,0), 2,15 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,59 (4H, br), 3,78 (4H, br), 4,70 (1H, sept, J=6,1), 7,02 (1H, br. s), 7,07 (1H, s), 7,24 (1H, br. s), 7,35 (2H, br. s), 7,49 (1H, br. s), 7,75 (1H, br, d, J=6,8), 7,81 (1H, br. s), 7,86 (1H, br), 8,04 (1H, br. s), 9,76 (1H, br. s), MS (ES <sup>+</sup> ): 617,8 (M+1) <sup>+</sup> .
41	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(6-(піперазин-1-іл)піридин-3-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	1,12 (6H, d, J=6,7), 1,31 (6H, d, J=6,0), 2,09 (3H, s), 2,18 (3H, s), 3,25 (4H, br. s), 3,39 (1H, sept, J=6,8), 3,75 (4H, br, t, J=5,1), 4,68 (1H, sept, J=6,1), 6,90 (1H, d, J=9,0), 6,98 (1H, s), 7,01 (1H, br. s), 7,11 (1H, br. s), 7,44 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=7,7), 7,92 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,23 (1H, br. s), 8,90 (1H, br. s), 8,94 (1H, br. s), MS (ES <sup>+</sup> ): 616,8 (M+1) <sup>+</sup> .



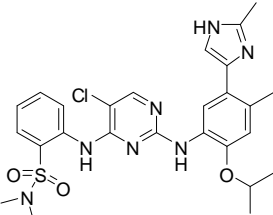
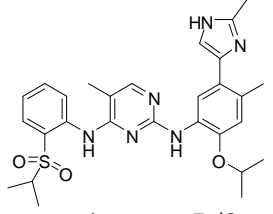
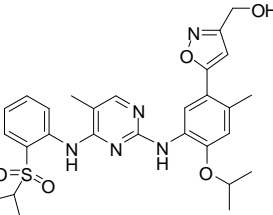
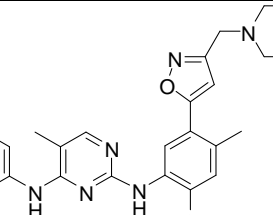
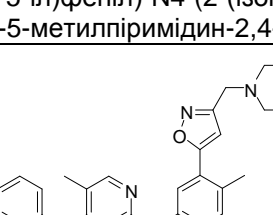
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (DMSO - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
42	 <p>N2-(5-(6-(2-морфоліноетиламіно)піридин-3-іл)-2-ізопропокси-4-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропіл-сульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 660,8 (M+1) <sup>+</sup> .
43	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	1,13 (6H, d, J=6,8), 1,32 (6H, d, 6,0), 20,9 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,76 (3H, br. s), 3,1 (4H, дуже шир.), 3,38 (H <sub>2</sub> O overlap), 3,40 (1H, sept, J=6,8), 4,36 (1H, дуже шир.), 4,70 (1H, sept, J=6,0), 6,60 (1H, d, J=4,7), 6,73 (1H, s), 7,00 (3h, br) 7,68 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,5), 7,95 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,12 (1H, d, J=5,1), 8,31 (1H, br, d, J=7,6), 8,91 (1H, s), 630,8 (M+1) <sup>+</sup> .
44	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-((1s, 4s)-4-(метиламіно)циклогексил)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 586,3 (M+1) <sup>+</sup>
45	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-((1r, 4r)-4-(метиламіно)циклогексил)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 586,3 (M+1) <sup>+</sup>

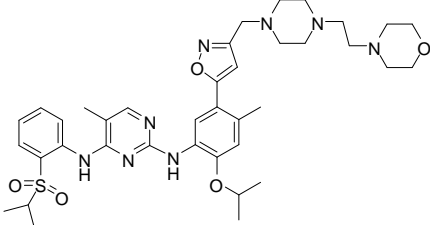
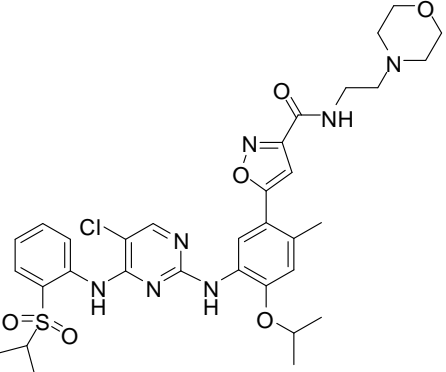
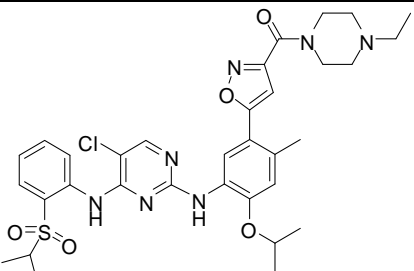
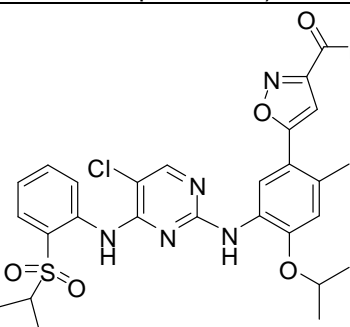
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (DMSO - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
46	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(3-метилізоксазол-5-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,15 (1H, s), 8,12 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,93 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,20 (2H, m), 6,96 (1H, s), 6,18 (1H, s), 4,68 (1H, m), 3,28 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,26 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,16 (6H, d, J=6,8 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 556,2 (M+1) <sup>+</sup> .
47	 <p>2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(3-метилізоксазол-5-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,20 (1H, s), 8,12 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,97 (1H, s), 7,78 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,20 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,24 (1H, s), 4,74 (1H, m), 2,68 (6H, s), 2,43 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,32 (6H, d, J=6,0 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 557,2 (M+1) <sup>+</sup> .
48	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(5-метил-1H-піразол-3-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,29 (1H, s), 8,13 (1H, bs), 7,97 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,75 (1H, s), 7,35 (2H, m), 7,09 (1H, s), 6,41 (1H, s), 4,80 (1H, m), 3,40 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,36 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,25 (3H, d, J=6,8 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 555,2 (M+1) <sup>+</sup> .
49	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(1H-піразол-3-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,27 (1H, s), 8,20 (1H, bs), 7,90 (1H, d, J=6,4 Гц), 7,81 (1H, bs), 7,67 (1H, s), 7,37 (2H, bs), 7,08 (1H, s), 6,45 (1H, s), 4,76 (1H, m), 3,38 (1H, m), 2,41 (3H, s), 1,35 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,25 (3H, d, J=6,8 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 541,2 (M+1) <sup>+</sup> .
50	 <p>2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-(ізоксазол-5-іл)-4-метилфеніламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,31 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,03 (1H, bs), 7,92 (1H, s), 7,74 (1H, d, J=7,2 Гц), 7,17 (2H, bs), 6,99 (1H, s), 6,34 (1H, s), 4,69 (1H, m), 2,64 (6H, s), 2,39 (3H, s), 1,27 (6H, d, J=6,0 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 543,2 (M+1) <sup>+</sup> .

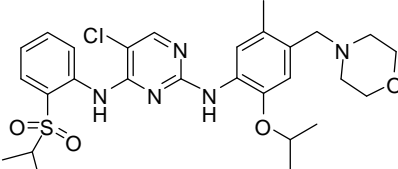
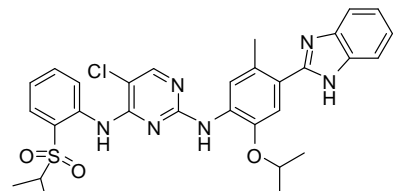
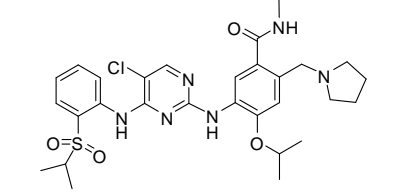
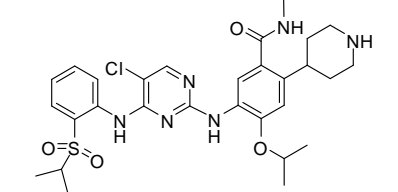
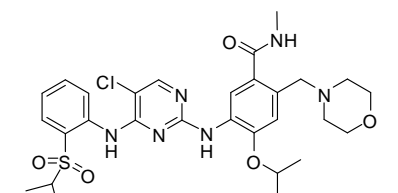
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (DMSO - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
51	 <p>2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,18 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=5,2 Гц), 7,72 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,29 (2H, bs), 7,21 (2H, bs), 7,00 (1H, s), 4,68 (1H, m), 2,65 (6H, s), 2,58 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,27 (6H, d, J=6,0 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 556,2 (M+1) <sup>+</sup> .
52	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,10 (1H, bs), 7,90 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,65 (1H, s), 7,48 (1H, bs), 7,36 (2H, bs), 7,12 (1H, s), 4,70 (1H, m), 3,39 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,34 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,24 (6H, d, J=6,8 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 535,2 (M+1) <sup>+</sup> .
53	 <p>(5-(5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-2-метилфеніл)ізоксазол-3-іл)метанол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,39 (1H, s), 8,31 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,98 (1H, s), 7,81 (1H, d, J=7,2 Гц), 7,19 (1H, bs), 7,10 (1H, bs), 6,97 (1H, s), 6,29 (1H, s), 4,78 (1H, m), 4,66 (2H, s), 3,39 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,41 (6H, d, J=5,6 Гц), 1,27 (6H, d, J=6,8 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 552,6 (M+1) <sup>+</sup> .
54	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(3-((піперазин-1-іл)метил)ізоксазол-5-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропіл-сульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,31 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,29 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,71 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,11 (1H, t, J=8,8 Гц), 6,98 (1H, t, J=7,2 Гц), 6,88 (1H, s), 6,25 (1H, s), 4,67 (1H, m), 3,59 (2H, s), 3,22 (1H, m), 3,03 (4H, bs), 2,61 (4H, bs), 2,35 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,30 (6H, d, J=5,6 Гц), 1,17 (6H, d, J=6,8 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 620,8 (M+1) <sup>+</sup> .
55	 <p>N2-(5-(3-((діетиламіно)метил)ізоксазол-5-іл)-2-ізопропокси-4-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропіл-сульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,35 (1H, s), 8,33 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,89 (1H, s), 7,72 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,15 (1H, t, J=8,8 Гц), 7,01 (1H, t, J=7,2 Гц), 6,90 (1H, s), 6,47 (1H, s), 4,69 (1H, m), 4,19 (2H, s), 3,24 (1H, m), 3,00 (4H, bs), 2,38 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,22 (6H, t, J=7,2 Гц), 1,17 (6H, d, J=6,8 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 607,8 (M+1) <sup>+</sup> .

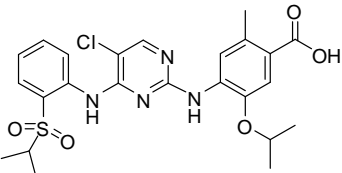
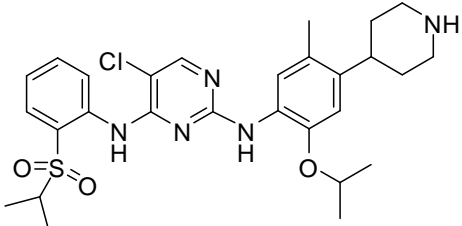
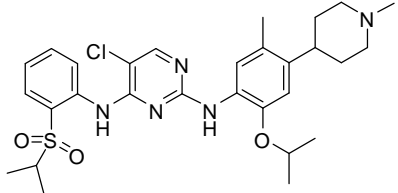
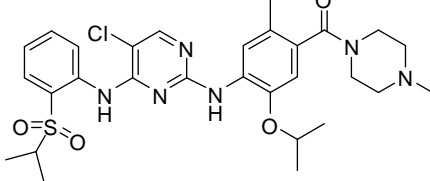
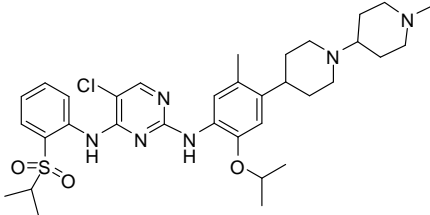
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
56	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(3-((4-(2-морфоліноетил)піперазин-1-іл)метил)ізоксазол-5-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,31 (1H, d, J=8,4 Гц), 8,28 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,70 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,08 (1H, t, J=8,8 Гц), 6,99 (1H, t, J=7,2 Гц), 6,87 (1H, s), 6,25 (1H, s), 4,66 (1H, m), 3,61 (4H, m), 3,55 (2H, s), 3,21 (1H, m), 2,34-2,59 (12H, m), 2,35 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,29 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,16 (6H, d, J=6,8 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 733,4 (M+1) <sup>+</sup> .
57	 <p>5-(5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-2-метилфеніл)-N-(2-морфоліноетил)ізоксазол-3-карбоксамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,33 (1H, s), 8,17 (1H, bs), 7,93 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=7,2 Гц), 7,91 (1H, s), 7,37-7,39 (2H, m), 7,17 (1H, s), 6,83 (1H, s), 4,84 (1H, m), 4,11 (2H, dd, J=2,8 та 12,8 Гц), 3,83-3,88 (4H, m), 3,70 (2H, d, J=12,4 Гц), 3,42-3,48 (3H, m), 3,21 (2H, m), 2,54 (3H, s), 1,36 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,26 (6H, d, J=6,8 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 698,2 (M+1) <sup>+</sup> .
58	 <p>(5-(5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-2-метилфеніл)ізоксазол-3-іл)(4-етилпіперазин-1-іл)метанон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,33 (1H, s), 8,12 (1H, bs), 7,93 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,35-7,44 (2H, m), 7,15 (1H, s), 6,76 (1H, s), 4,85 (1H, m), 3,66-3,76 (4H, m), 3,38-3,43 (2H, m), 3,10 (2H, m), 2,54 (3H, s), 1,42 (3H, t, J=7,2 Гц), 1,37 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,27 (6H, d, J=6,8 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 682,3 (M+1) <sup>+</sup> .
59	 <p>5-(5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-2-метилфеніл)-N-метоксиізоксазол-3-карбоксамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,17 (1H, s), 8,06 (1H, d, J=8,0 Гц), 8,02 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=7,6 Гц), 7,21 (1H, bs), 7,12 (1H, t, J=7,6 Гц), 6,97 (1H, s), 6,51 (1H, s), 4,71 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,29 (1H, m), 2,39 (3H, s), 1,28 (6H, d, J=6,0 Гц), 1,17 (6H, d, J=6,8 Гц), MS (ES <sup>+</sup> ): 615,1 (M+1) <sup>+</sup> .

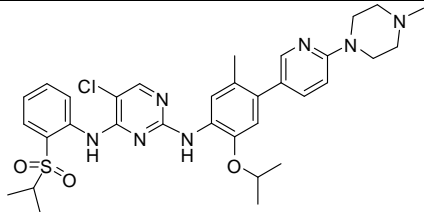
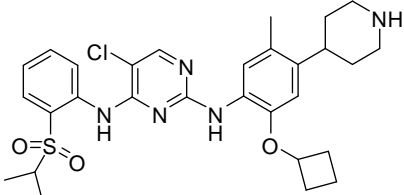
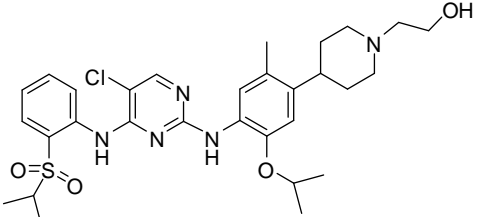
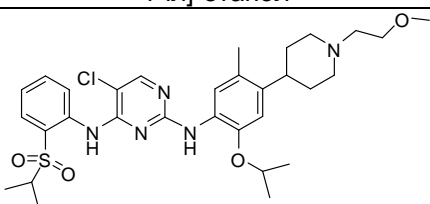
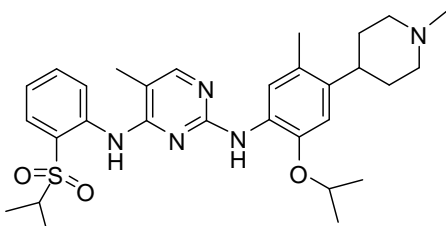
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (DMCO - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
60	 <p>5-Хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-морфолін-4-ілметил-феніл)-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) 10,35 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 4,70-4,63 (br, 1H), 4,30-4,18 (br, 2H), 4,15-4,10 (br, 2H), 4,00-3,97 (br, 2H), 3,52-3,46 (br, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,95-2,84 (br, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,31 (d, 12H), MS (ES <sup>+</sup> ): 574,2 (M+1) <sup>+</sup> .
61	 <p>N2-(4-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) 10,43 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,71-7,65 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,40-7,37 (, 3H), 4,46-4,43 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (d, 6H), 1,15 (d, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 591,2 (M+1) <sup>+</sup> .
62	 <p>5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N-метил-2-((піролідин-1-іл)метил)бензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 601,2 (M+1) <sup>+</sup> .
63	 <p>5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N-метил-2-(піперидин-4-іл)бензамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР: (DMCO - d <sub>6</sub> + сліди D <sub>2</sub> O): δ 8,46 (d, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,58 (t, 1H); 7,33(t, 1H); 6,88 (s, 1H); 4,65 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,35 (d, 2H); 3,18 (m, 1H); 2,98 (m, 2H); 2,65 (s, 3H); 1,90 (d, 2H); 1,84 (m, 2H); 1,28 (d, 6H); 1,17 (d, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 602,2 (M+1) <sup>+</sup> .
64	 <p>5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N-метил-2-(морфолінометил)бензамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР: (DMCO - d <sub>6</sub> + сліди D <sub>2</sub> O): δ 8,48 (d, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,27(s, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,39 (s, 2H); 4,01 (d, 2H); 3,70 (t, 2H); 3,44 (m, 1H); 3,36 (d, 2H); 3,19 (t, 2H); 2,66 (s, 3H); 1,30 (d, 6H); 1,18 (d, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 617,2 (M+1) <sup>+</sup> .

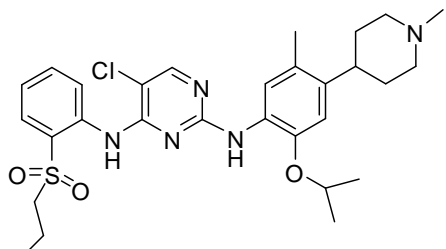
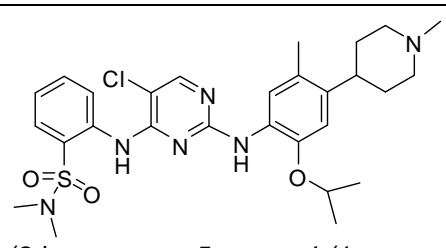
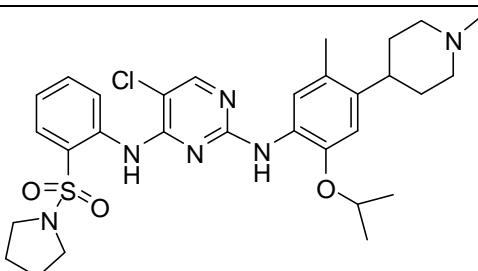
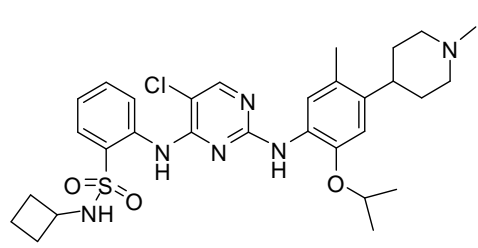
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
65	 <p>4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-метилбензойна кислота</p>	(TFA сіль, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,44 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H, частково закритий CD <sub>3</sub> OD піком), 2,36 (s, 3H), 1,41 (d, 6H), 1,31 (d, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 519,1 (M+1) <sup>+</sup> .
66	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін</p>	(HCl сіль, ДМСО - d <sub>6</sub> + сліди D <sub>2</sub> O) δ 8,32 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 3H), 3,10-2,91 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,89-1,77 (m, 4H), 1,22 (d, 6H), 1,13 (d, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 558,1 (M+1) <sup>+</sup> .
67	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін</p>	(HCl сіль, ДМСО - d <sub>6</sub> + сліди D <sub>2</sub> O) δ 8,28 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 3,51-3,37 (m, 3H), 3,16-3,08 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 4H), 1,19 (d, 6H), 1,11 (d, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 572,2 (M+1) <sup>+</sup> .
68	 <p>(4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-метилфеніл)(4-метилпіперазин-1-іл)метанон</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 601,2 (M+1) <sup>+</sup> .
69	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-(1-метилпіперидин-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 655,3 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 1

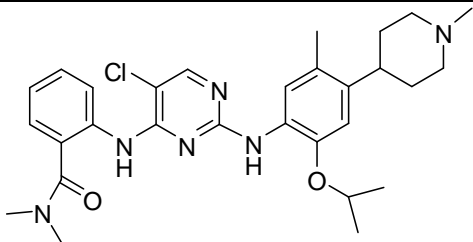
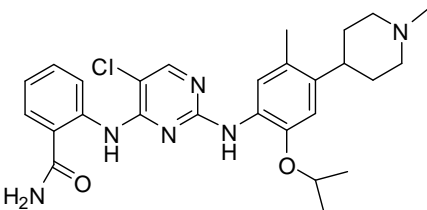
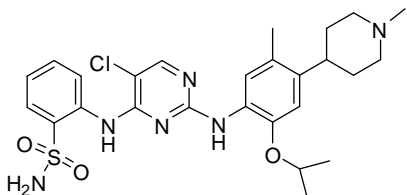
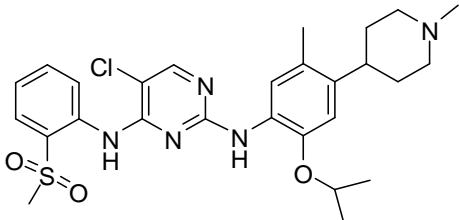
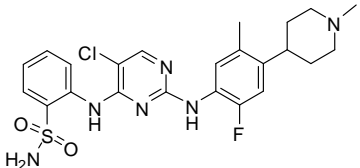
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
70	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 650,3 (M+1) <sup>+</sup> .
71	 <p>5-хлор-N2-(2-циклобутокси-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 570,2 (M+1) <sup>+</sup> .
72	 <p>2-[4-(4-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-метил-феніл)-піперидин-1-іл]-етанол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 602,2 (M+1) <sup>+</sup> .
73	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-(1-(2-метоксиетил)піперидин-4-іл)-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 616,3 (M+1) <sup>+</sup> .
74	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (HCl сіль, ДМСО - d <sub>6</sub> + сліди D <sub>2</sub> O, 400 МГц) 8,04 (s, 1H), 7,96 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,43 (m, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,24 (d, J=6,0 Гц, 6H), 1,10 (d, J=6,8 Гц, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 552,7 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 1

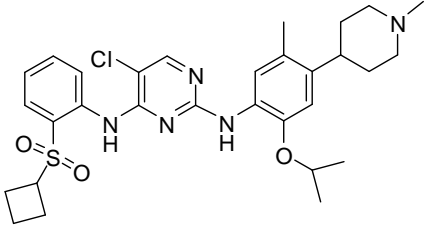
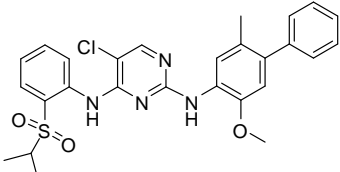
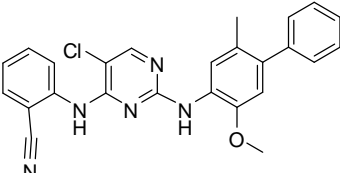
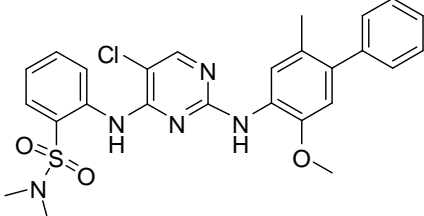
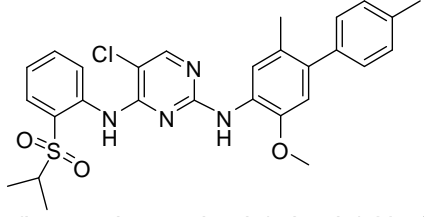
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
75	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(пропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (HCl сіль, CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) 8,15 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,94 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,99 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,91 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,19 (d, J=2,0 Гц, 6H), 0,82 (t, J=7,6 Гц, 3H), MS (ES <sup>+</sup> ): 572,2 (M+1) <sup>+</sup> . MS (ES <sup>+</sup> ): 572,2 (M+1) <sup>+</sup> .
76	 <p>2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (HCl сіль, CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) 8,14 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,86 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,92 (m, 4H), 1,19 (d, J=6,0 Гц, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 573,1 (M+1) <sup>+</sup> . MS (ES <sup>+</sup> ): 573,1 (M+1) <sup>+</sup> .
77	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(піролідин-1-ілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (HCl сіль, CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) 8,14 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,89 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,13 (m, 6H), 3,02 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,91 (m, 4H), 1,67 (m, 4H), 1,20 (d, J=6,0 Гц, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 573,1 (M+1) <sup>+</sup> . MS (ES <sup>+</sup> ): 599,3 (M+1) <sup>+</sup> .
78	 <p>5-хлор-N4-(2-(циклобутиламіносульфоніл)-феніл)-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (HCl сіль, CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) 8,17 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,89 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,91 (m, 6H), 1,67 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,0 Гц, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 599,3 (M+1) <sup>+</sup> .



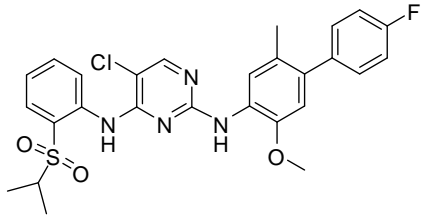
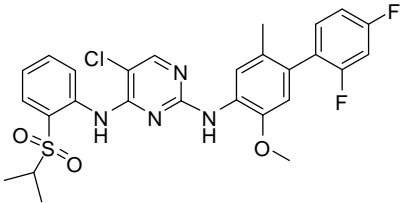
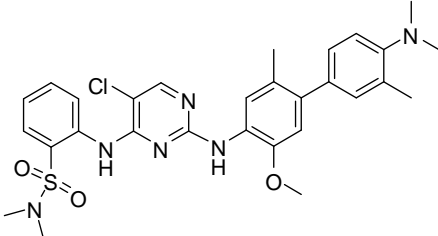
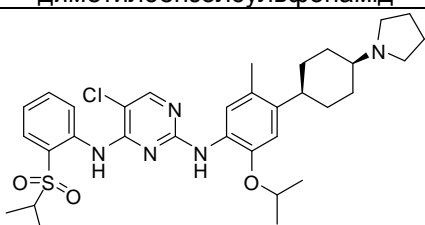
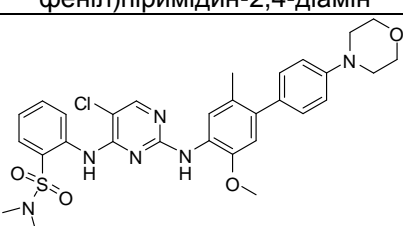
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
79	 <p>2-(2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)-5-хлорпіримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (HCl сіль, CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) 8,15 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (m, 4H), 1,30 (d, J=6,0 Гц, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 537,3 (M+1) <sup>+</sup> .
80	 <p>2-(2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)-5-хлорпіримідин-4-іламіно) бензамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (HCl сіль, CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) 8,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,28 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,30 (d, J=6,0 Гц, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 509,2 (M+1) <sup>+</sup> .
81	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(аміносультоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (HCl сіль, CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,92 (m, 4H), 1,19 (d, J=6,0 Гц, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 545,2 (M+1) <sup>+</sup> .
82	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(метилсультоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (HCl сіль, CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 (m, 4H), 1,19 (d, J=6,0 Гц, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 544,2 (M+1) <sup>+</sup> .
83	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(аміносультоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (HCl сіль, ДМСО - d <sub>6</sub> , 400 МГц) 9,61 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,00 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,82 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,81

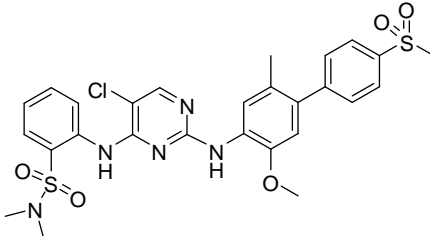
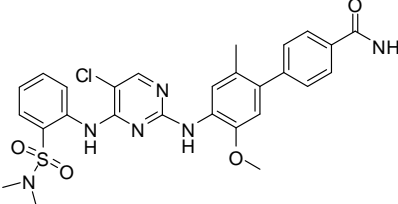
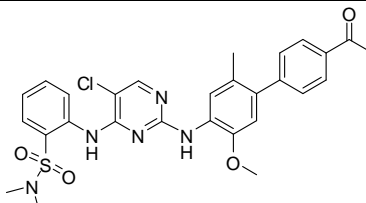
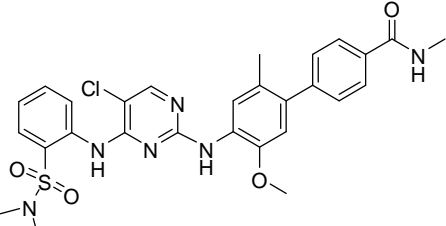
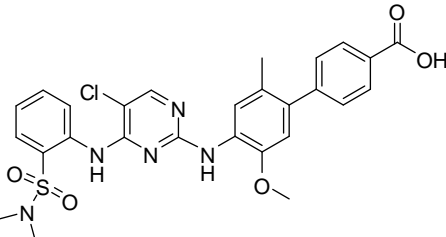
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО - $d_6$ ) та/або MS (m/z)
		(m, 2H), MS (ES <sup>+</sup> ): 505,2 (M+1) <sup>+</sup> .
84	 <p>5-хлор-N4-(2-(циклобутилсульфоніл)-феніл)-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (HCl сіль, CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,92 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,89 (m, 6H), 1,19 (d, J=6,0 Гц, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 584,2 (M+1) <sup>+</sup> .
85	 <p>5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-N2-(2-метокси-5-метил-4-феніл)-фенілпіримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 523,2 (M+1) <sup>+</sup> .
86	 <p>5-хлор-N4-(2-ціанофеніл)-N2-(2-метокси-5-метил-4-феніл)-фенілпіримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 442,1 (M+1) <sup>+</sup> .
87	 <p>2-(5-хлор-2-(5-метокси-2-метилбіфеніл-4-іламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 524,1 (M+1) <sup>+</sup> .
88	 <p>5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-N2-(2-метокси-5-метил-4-(4-метилфеніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 537,0 (M+1) <sup>+</sup> .

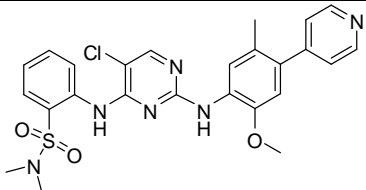
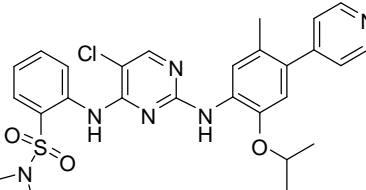
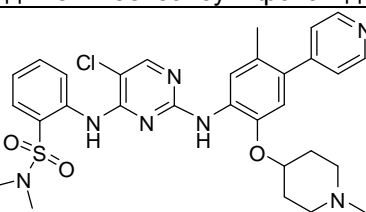
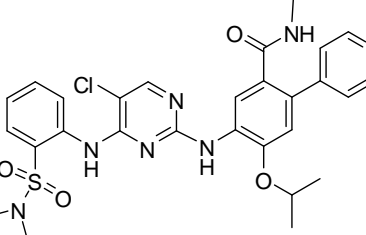
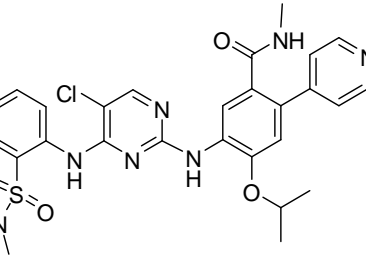
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
89	 <p>5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-N2-(2-метокси-5-метил-4-(4-фторфеніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 541,1 (M+1) <sup>+</sup> .
90	 <p>5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-N2-(2-метокси-5-метил-4-(2,4-дифторфеніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 559,0 (M+1) <sup>+</sup> .
91	 <p>2-(5-хлор-2-(4'-(диметиламіно)-5-метокси-2,3'-диметилбіфеніл-4-іламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 581,2 (M+1) <sup>+</sup> .
92	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-((1s, 4s)-4-(піролідін-1-іл)циклогексил)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 626,3 (M+1) <sup>+</sup> .
93	 <p>2-(5-хлор-2-(5-метокси-2-метил-4'-морфолінобіфеніл-4-іламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 609,2 (M+1) <sup>+</sup> .

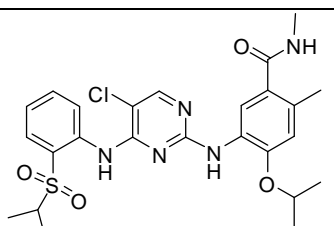
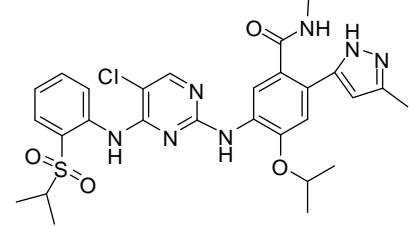
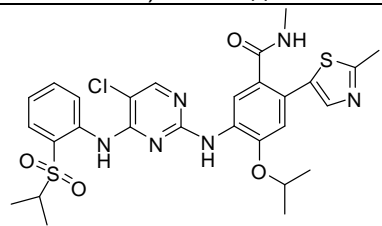
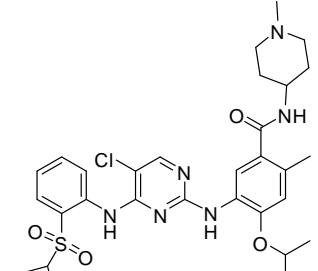
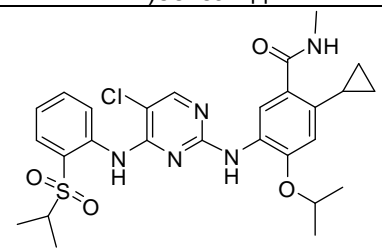
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
94	 <p>2-(5-хлор-2-(5-метокси-2-метил-4'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-іламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 602,1 (M+1) <sup>+</sup> .
95	 <p>4'-(5-хлор-4-(2-(N, N-диметилсульфамоїл)-феніламіно)піримідин-2-іламіно)-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-4-карбоксамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 567,2 (M+1) <sup>+</sup> .
96	 <p>2-(2-(4'-ацетил-5-метокси-2-метилбіфеніл-4-іламіно)-5-хлорпіримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 566,2 (M+1) <sup>+</sup> .
97	 <p>4'-(5-хлор-4-(2-(N, N-диметилсульфамоїл)-феніламіно)піримідин-2-іламіно)-5'-метокси-N, 2'-диметилбіфеніл-4-карбоксамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 581,2 (M+1) <sup>+</sup> .
98	 <p>4'-(5-хлор-4-(2-(N, N-диметилсульфамоїл)-феніламіно)піримідин-2-іламіно)-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-4-карбонової кислоти</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 568,1 (M+1) <sup>+</sup> .

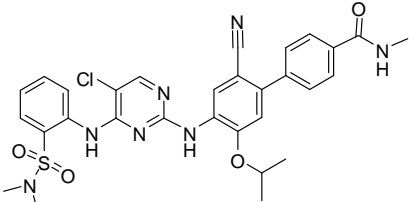
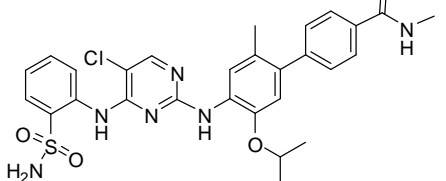
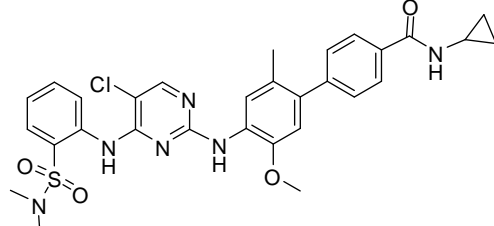
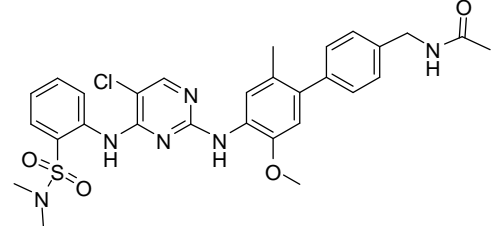
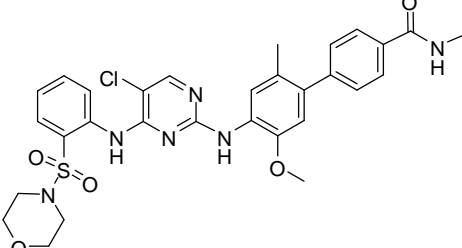
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО - $d_6$ ) та/або MS (m/z)
99	 <p>2-(5-хлор-2-(2-метокси-5-метил-4-(піридин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 525,1 (M+1) <sup>+</sup> .
100	 <p>2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піридин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 553,2 (M+1) <sup>+</sup> .
101	 <p>2-(5-хлор-2-(5-метил-2-(1-метилпіперидин-4-ілокси)-4-(піридин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 608,2 (M+1) <sup>+</sup> .
102	 <p>5-(5-хлор-4-(2-(N, N-диметилсульфамоїл)-феніламіно)піримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N-метил-2-(піридин-4-іл)бензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 596,2 (M+1) <sup>+</sup> .
103	 <p>5-(5-хлор-4-(2-(N, N-диметилсульфамоїл)-феніламіно)піримідин-2-іламіно)-2-(2-(2-фторпіридин-4-іл)-4-ізопропокси-N-метилбензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 614,2 (M+1) <sup>+</sup> .

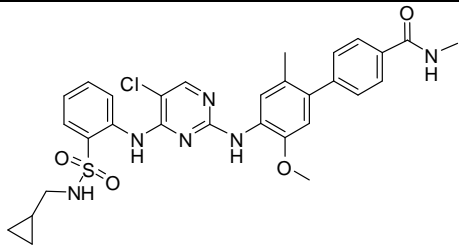
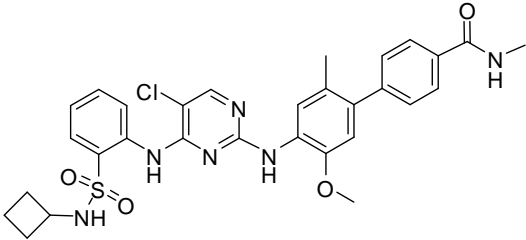
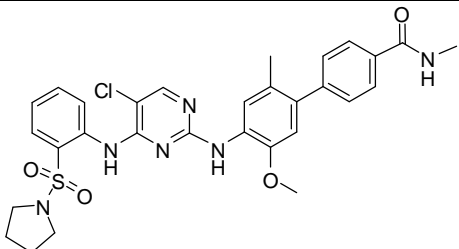
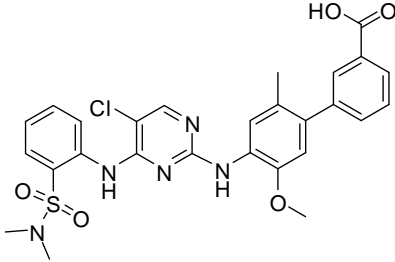
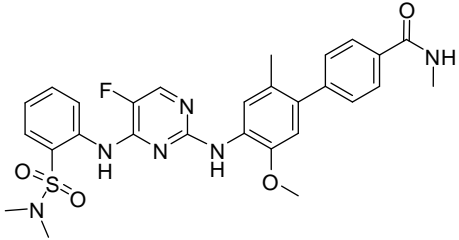
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
104	 <p>5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N, 2-диметилбензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 532,0 (M+1) <sup>+</sup> .
105	 <p>5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N-метил-2-(3-метил-1H-піразол-5-іл)бензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 598,2 (M+1) <sup>+</sup> .
106	 <p>5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N-метил-2-(2-метилтіазол-5-іл)бензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 615,2 (M+1) <sup>+</sup> .
107	 <p>5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-2-метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 615,2 (M+1) <sup>+</sup> .
108	 <p>5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-2-циклопропіл-4-ізопропокси-N-метилбензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 558,2 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 1

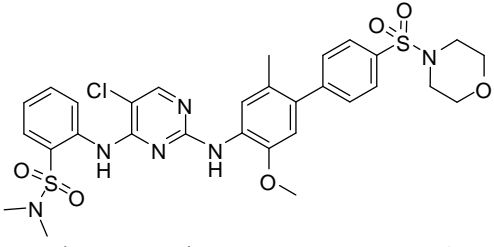
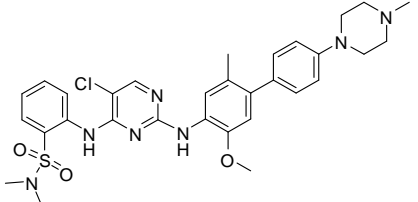
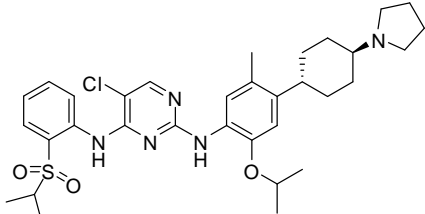
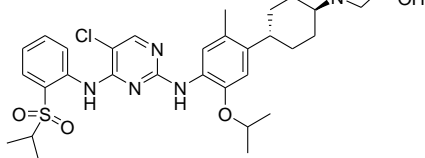
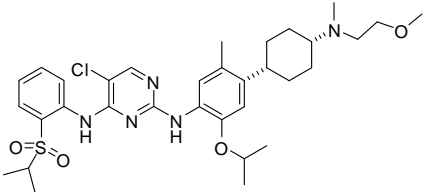
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
109	 <p>4'-(5-хлор-4-(2-(N, N-диметилсульфамойл)- феніламіно)піримідин-2-іламіно)-2'-ціано-5'-ізопропокси-N- метилбіфеніл-4-карбоксамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 620,2 (M+1) <sup>+</sup> .
110	 <p>5-хлор-N4-(2-(сульфоніламіно)феніл)-N2-(2-метокси-5-метил- 4-(3-метил-4-(метилацетамідофеніл)-феніл)піримідин-2,4- діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 581,2 (M+1) <sup>+</sup> .
111	 <p>4'-(5-хлор-4-(2-(N, N-диметилсульфамойл)- феніламіно)піримідин-2-іламіно)-N-циклопропіл-5'-метокси-2'- метилбіфеніл-4-карбоксамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 607,2 (M+1) <sup>+</sup> .
112	 <p>N-((4'-(5-хлор-4-(2-(N, N-диметилсульфамойл)- феніламіно)піримідин-2-іламіно)-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-4- іл)метил)ацетамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 595,2 (M+1) <sup>+</sup> .
113	 <p>5-хлор-N4-(2-(морфоліносульфоніл)-феніл)-N2-(2-метокси-5- метил-4-(4-(метилацетамідофеніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 623,2 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 1

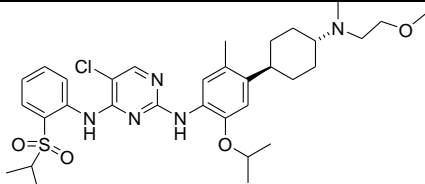
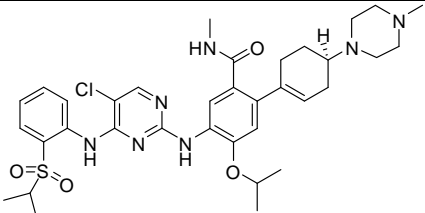
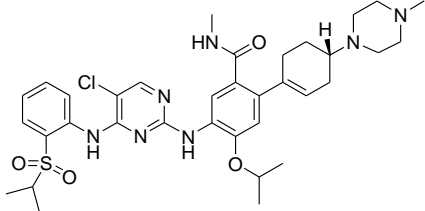
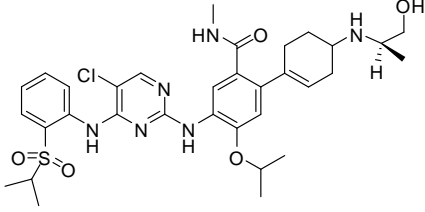
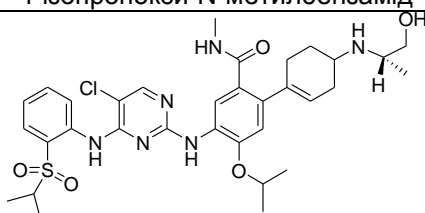
	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО - $d_6$ ) та/або MS (m/z)
114	 <p>4'-(5-хлор-4-(2-(N-(циклопропілметил)-сульфамоїл)феніламіно)піримідин-2-іламіно)-5'-метокси-N, 2'-диметилбіфеніл-4-карбоксамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 607,1 (M+1) <sup>+</sup> .
115	 <p>4'-(5-хлор-4-(2-(N-циклобутилсульфамоїл)-феніламіно)піримідин-2-іламіно)-5'-метокси-N, 2'-диметилбіфеніл-4-карбоксамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 607,1 (M+1) <sup>+</sup> .
116	 <p>5-хлор-N4-(2-(піролідиносulфоніл)-феніл)-N2-(2-метокси-5-метил-4-(4-ацетамідометилфеніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 607,2 (M+1) <sup>+</sup> .
117	 <p>4'-(5-хлор-4-(2-(N, N-диметилсульфамоїл)-феніламіно)піримідин-2-іламіно)-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-3-карбонова кислота</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 568,1 (M+1) <sup>+</sup> .
118	 <p>4'-(4-(2-(N, N-диметилсульфамоїл)феніламіно)-5-фторпіримідин-2-іламіно)-5'-метокси-N, 2'-диметилбіфеніл-4-карбоксамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 565,2 (M+1) <sup>+</sup> .



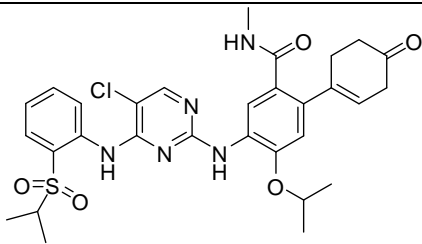
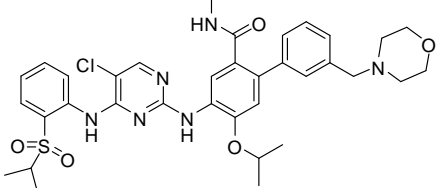
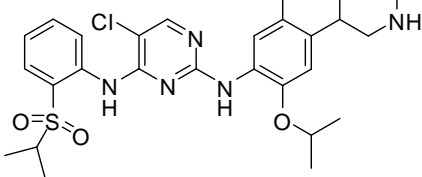
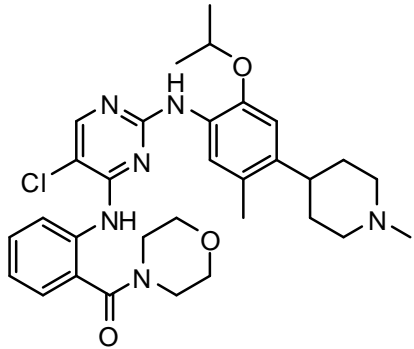
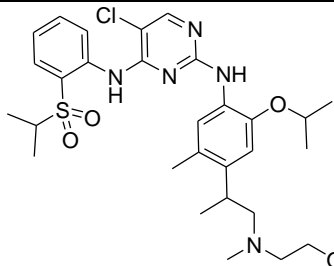
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
119	 <p>2-(5-хлор-2-(5-метокси-2-метил-4'-(морфоліносульфоніл)біфеніл-4-іламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 673,2 (M+1) <sup>+</sup> .
120	 <p>2-(5-хлор-2-(5-метокси-2-метил-4'-(4-метилпіперазин-1-іл)біфеніл-4-іламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 622,2 (M+1) <sup>+</sup> .
121	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-((1r, 4r)-4-(піролідин-1-іл)циклогексил)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 626,3 (M+1) <sup>+</sup> .
122	 <p>2-(N-((1r, 4r)-4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)- феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-метилфеніл)циклогексил)-N-метиламіно)етанол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 630,3 (M+1) <sup>+</sup> .
123	 <p>N2-(4-((1s, 4s)-4-(N-(2-метоксиетил)-N-метиламіно)циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)- феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 644,3 (M+1) <sup>+</sup> .

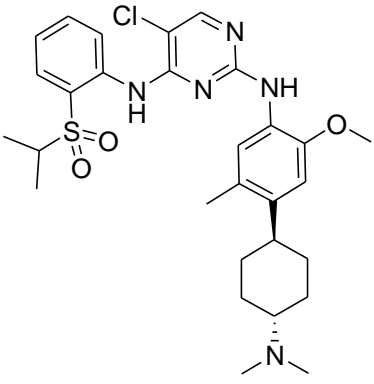
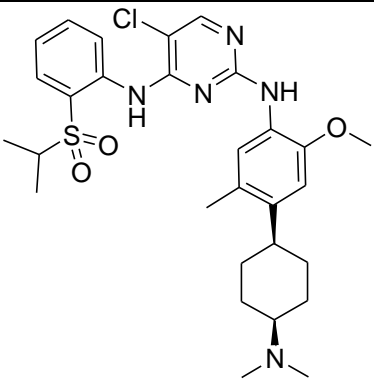
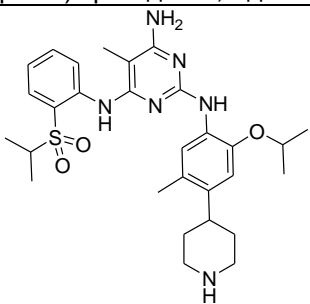
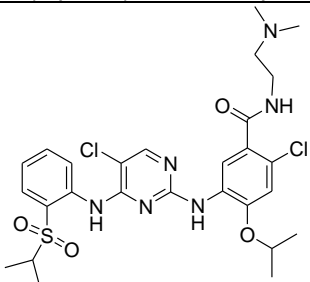
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
124	 <p>N2-(4-((1r, 4r)-4-(N-(2-метоксиетил)-N-метиламіно)циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 644,3 (M+1) <sup>+</sup> .
125	 <p>5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N-метил-2-((R)-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогекс-1-еніл)бензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 696,3 (M+1) <sup>+</sup> .
126	 <p>5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N-метил-2-((S)-4-(4-метилпіперазин-1-іл)циклогекс-1-еніл)бензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 696,3 (M+1) <sup>+</sup> .
127	 <p>2-(4-((R)-1-гідроксипропан-2-іламіно)циклогекс-1-еніл)-5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N-метилбензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 671,3 (M+1) <sup>+</sup> .
128	 <p>2-(4-((S)-1-гідроксипропан-2-іламіно)циклогекс-1-еніл)-5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N-метилбензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 671,3 (M+1) <sup>+</sup> .

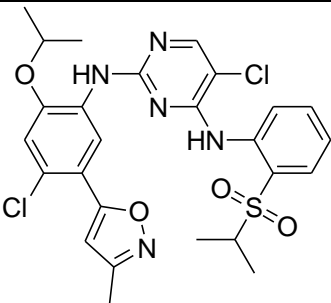
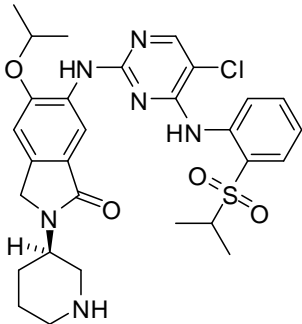
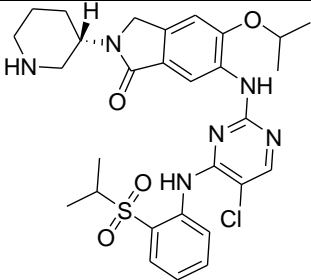
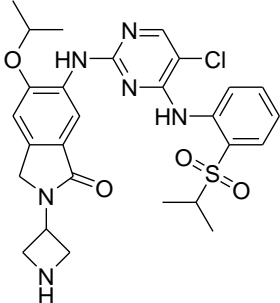
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
129	 <p>5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N-метил-2-(4-оксоциклогекс-1-еніл)бензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 612,2 (M+1) <sup>+</sup> .
130	 <p>5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-N2-(2-ізопропокси-5-(N-метилкарбоксамідо)-4-(3-метил-4-(3-морфолінометил)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 693,3 (M+1) <sup>+</sup> .
131	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-3-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 558,2 (M+1) <sup>+</sup> .
132	 <p>(2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)феніл)(морфоліно)метанон</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 579,1 (M+1) <sup>+</sup> .
133	 <p>2-((2-(4-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-метилфеніл)пропіл)(метил)аміно)етанол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 590,1 (M+1) <sup>+</sup> .

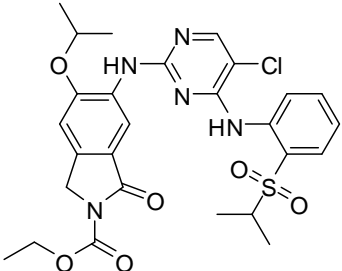
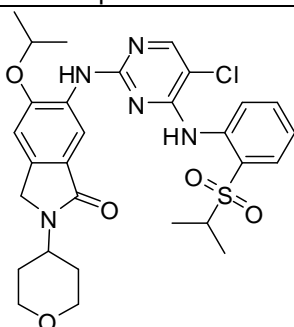
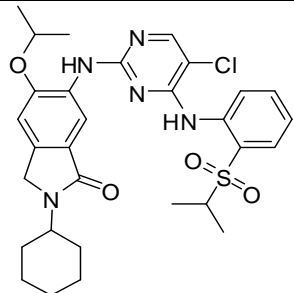
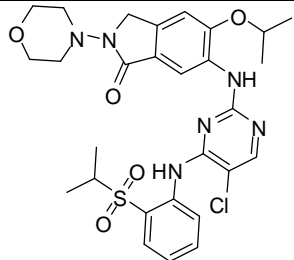
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО - $d_6$ ) та/або MS (m/z)
134	 <p>5-хлор-N2-(4-((1r, 4r)-4-(диметиламіно)-циклогексил)-2-метокси-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 572,1 (M+1) <sup>+</sup> .
135	 <p>5-хлор-N2-(4-((1s, 4s)-4-(диметиламіно)-циклогексил)-2-метокси-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 572,1 (M+1) <sup>+</sup> .
136	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4,6-триамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 552,7 (M+1) <sup>+</sup> .
137	 <p>5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-2-хлор-N-(2-(диметиламіно)етил)-4-ізопропоксибензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 610,0 (M+1) <sup>+</sup> .

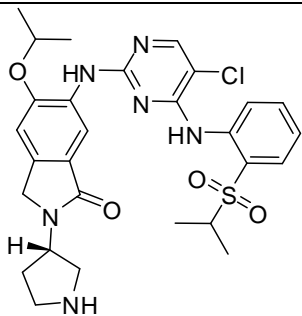
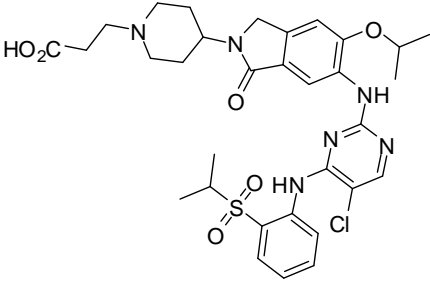
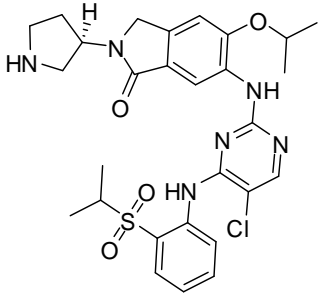
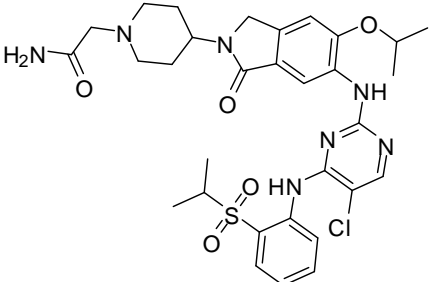
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО - $d_6$ ) та/або MS (m/z)
138	 <p>5-хлор-N2-(4-хлор-2-ізопропокси-5-(3-метилізоксазол-5-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 577,5 (M+1) <sup>+</sup> .
139	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-((R)-піперидин-3-іл)ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 599,2 (M+1) <sup>+</sup> .
140	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-((S)-піперидин-3-іл)ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 599,2 (M+1) <sup>+</sup> .
141	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-2-(азетидин-3-іл)-5-ізопропоксиізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 571,2 (M+1) <sup>+</sup> .

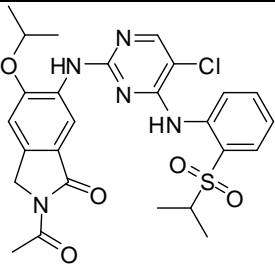
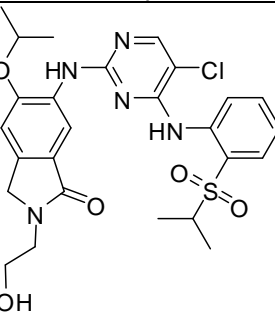
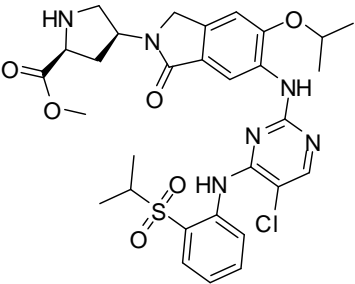
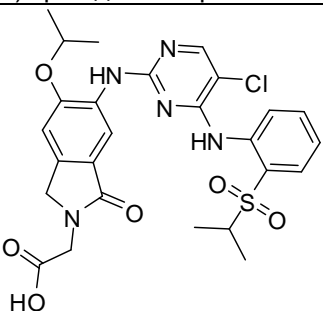
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
142	 <p>Етил 6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-1-оксоізоіндолін-2-карбоксилат</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 588,2 (M+1) <sup>+</sup> .
143	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-5-ізопропоксиізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 600,2 (M+1) <sup>+</sup> .
144	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлор-піримідин-2-іламіно)-2-циклогексил-5-ізопропокси-ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 598,2 (M+1) <sup>+</sup> .
145	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлор-піримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-морфоліно-ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 601,2 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 1

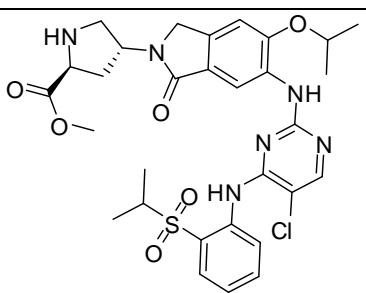
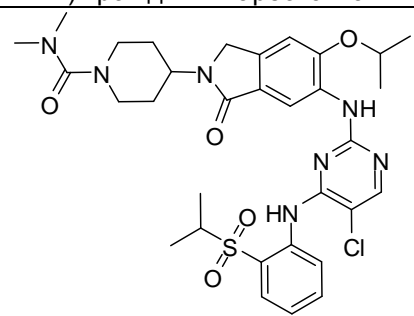
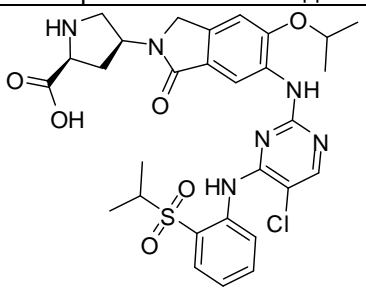
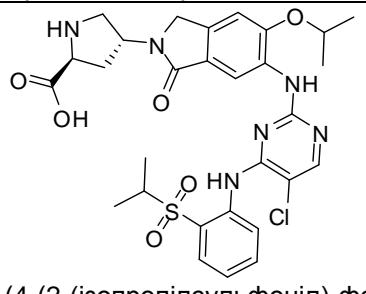
	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО - $d_6$ ) та/або MS (m/z)
146	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-((S)-піролідин-3-іл)ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 585,2 (M+1) <sup>+</sup> .
147	 <p>3-(4-(6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-1-іл)пропанова кислота</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 671,2 (M+1) <sup>+</sup> .
148	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-((R)-піролідин-3-іл)ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 585,2 (M+1) <sup>+</sup> .
149	 <p>2-[4-(6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл-аміно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-іл]-ацетамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 656,2 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 1

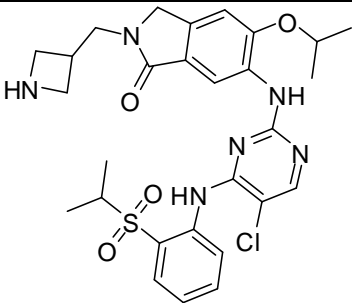
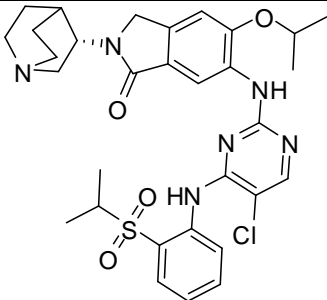
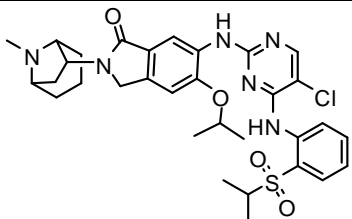
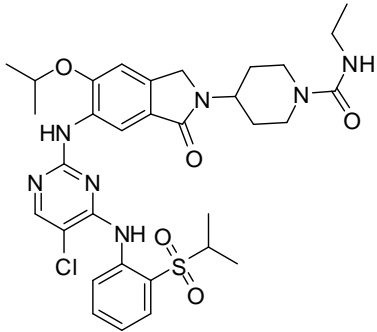
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
150	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-2-ацетил-5-ізопропоксиізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 558,2 (M+1) <sup>+</sup> .
151	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-2-(2-гідроксиетил)-5-ізопропоксиізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 560,2(M+1) <sup>+</sup> .
152	 <p>(2S, 4S)-метил 4-(6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-1-оксоізоіндолін-2-іл)піролідин-2-карбоксилат</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 643,2 (M+1) <sup>+</sup> .
153	 <p>2-(6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-1-оксоізоіндолін-2-іл)оцтова кислота</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 574,1 (M+1) <sup>+</sup> .



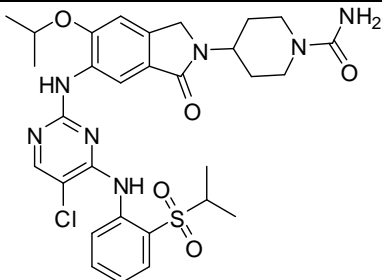
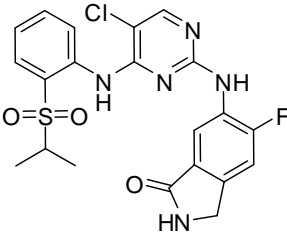
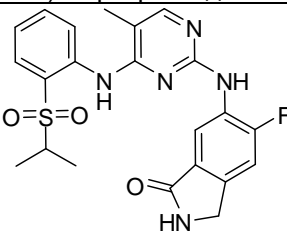
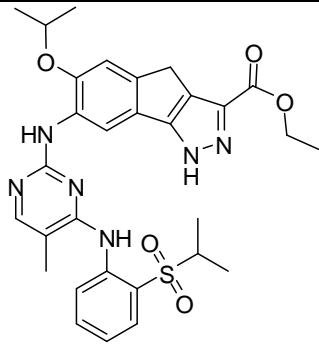
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО - $d_6$ ) та/або MS (m/z)
154	 <p>(2S, 4R)-метил 4-(6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-1-оксоізоіндолін-2-іл)піролідин-2-карбоксилат</p>	MS ( $\text{ES}^+$ ): 643,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .
155	 <p>4-(6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти диметиламід</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD}-d_4$ ) $\delta$ 8,29 (s, 1H), 8,26 (br, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72(dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,35-4,29 (m, 1H), 3,83 (d, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H), 3,02- 2,95 (m, 3H), 2,88 (s, 6H), 1,88-1,84 (m, 3H), 1,36 (d, 6H), 1,25 (d, 6H); ESMS m/z 670,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ),
156	 <p>(2S, 4S)-4-(6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-1-оксоізоіндолін-2-іл)піролідин-2-карбонова кислота</p>	MS ( $\text{ES}^+$ ): 629,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .
157	 <p>(2S, 4R)-4-(6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-1-оксоізоіндолін-2-іл)піролідин-2-карбонова кислота</p>	MS ( $\text{ES}^+$ ): 629,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

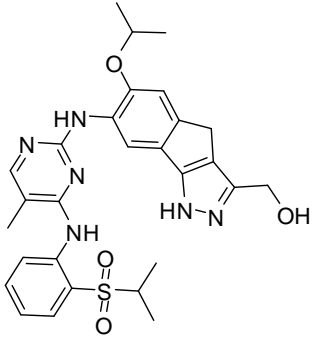
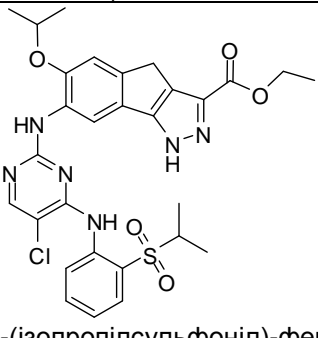
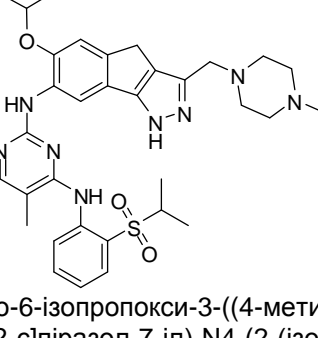
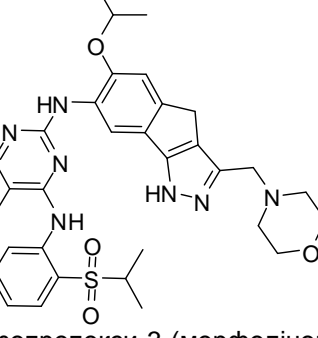
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО - $d_6$ ) та/або MS (m/z)
158	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-2-((азетидин-3-іл)метил)-5-ізопропоксиізоіндолін-1-он</p>	MS ( $\text{ES}^+$ ): 585,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .
159	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-((S)-хінуклідин-3-іл)ізоіндолін-1-он</p>	MS ( $\text{ES}^+$ ): 625,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .
160	 <p>6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-(8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]окт-6-ил)-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он</p>	MS ( $\text{ES}^+$ ): 639,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .
161	 <p>4-(6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-1-оксоізоіндолін-2-іл)-N-етилпіперидин-1-карбоксамід</p>	MS ( $\text{ES}^+$ ): 670,3 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

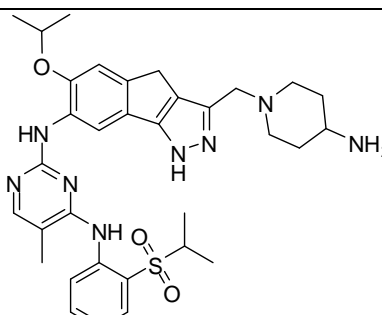
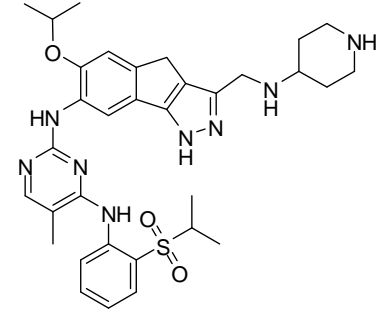
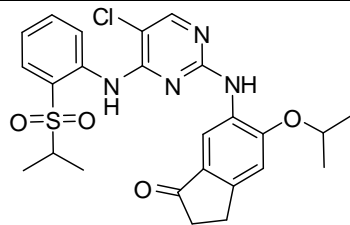
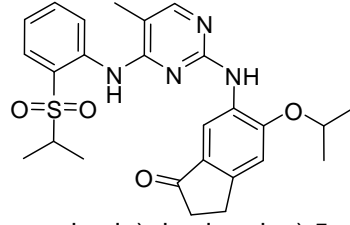
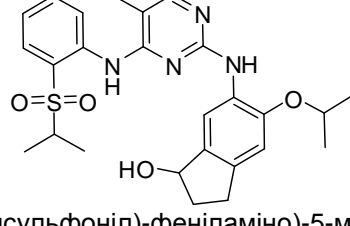
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
162	 <p>4-(6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-1-карбоксамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 642,1 (M+1) <sup>+</sup> .
163	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-фторізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 476,1 (M+1) <sup>+</sup> .
164	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно)-5-фторізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 456,1 (M+1) <sup>+</sup> .
165	 <p>Етил 7-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно)-1,4-дигідро-6-ізопропоксиіндено[1,2-с]піразол-3-карбоксилат</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 591,2 (M+1) <sup>+</sup> .

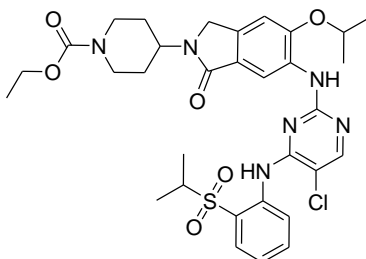
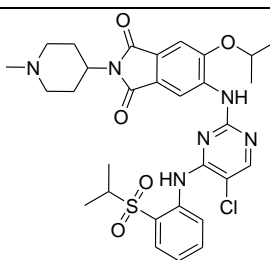
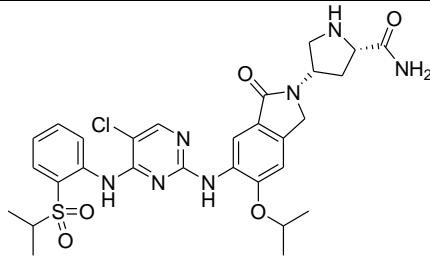
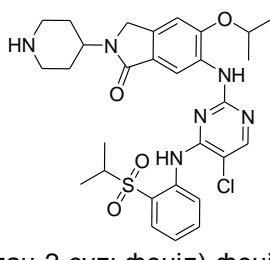
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО - $d_6$ ) та/або MS (m/z)
166	 <p>(7-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно)-1,4-дигідро-6-ізопропоксиіндено[1,2-с]піразол-3-іл)метанол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 549,2 (M+1) <sup>+</sup> .
167	 <p>Етил 7-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-1,4-дигідро-6-ізопропоксиіндено[1,2-с]піразол-3-карбоксилат</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 611,2 (M+1) <sup>+</sup> .
168	 <p>N2-(1,4-дигідро-6-ізопропокси-3-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)індено[1,2-с]піразол-7-іл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 631,3 (M+1) <sup>+</sup> .
169	 <p>N2-(1,4-дигідро-6-ізопропокси-3-(морфолінометил)-індено[1,2-с]піразол-7-іл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 618,3 (M+1) <sup>+</sup> .

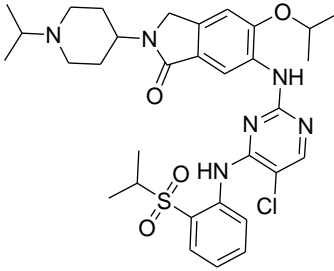
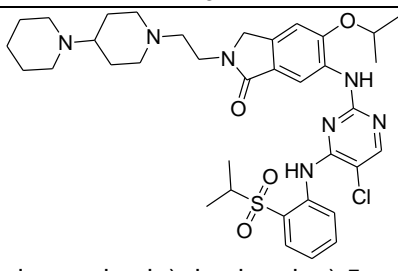
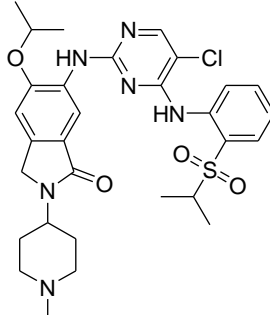
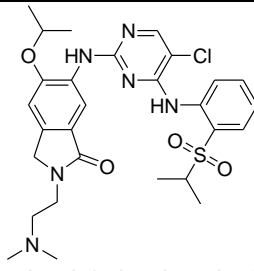
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
170	 <p>N2-(3-((4-амінопіперидин-1-іл)метил)-1,4-дигідро-6-ізопропоксиіндено[1,2-с]піразол-7-іл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 631,3 (M+1) <sup>+</sup> .
171	 <p>N2-(1,4-дигідро-6-ізопропокси-3-((піперидин-4-іламіно)метил)індено[1,2-с]піразол-7-іл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 631,3 (M+1) <sup>+</sup> .
172	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-2,3-дигідро-5-ізопропоксиінден-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 515,1 (M+1) <sup>+</sup> .
173	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно)-2,3-дигідро-5-ізопропоксиінден-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 495,2 (M+1) <sup>+</sup> .
174	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-метил піримідин-2-іламіно)-2,3-дигідро-5-ізопропокси-1H-інден-1-ол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 497,2 (M+1) <sup>+</sup> .

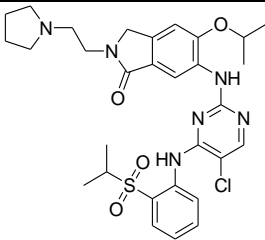
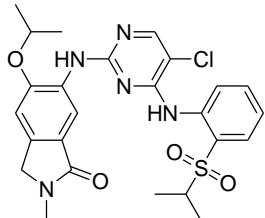
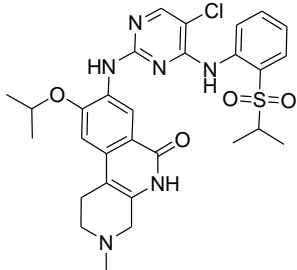
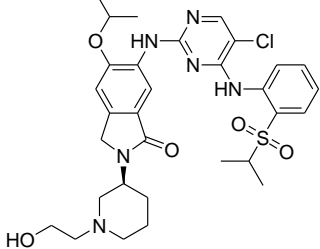
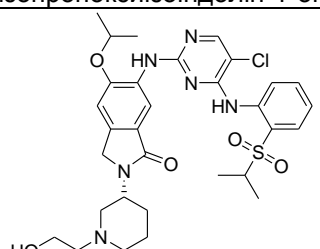
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
175	 <p>4-(6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти етиловий складний ефір</p>	<sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) із слідами D <sub>2</sub> O) δ 8,55 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,06 (q, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,29 (d, 6H), 1,20 (t, 3H), 1,17 (d, 6H); MS m/z 671 (M+1).
176	 <p>5-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-6-ізопропокси-2-(1-метил-піперидин-4-іл)-ізоіндол-1,3-діон</p>	<sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) із слідами D <sub>2</sub> O) δ 8,44 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,51 (m, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,35 (d, 6H), 1,13 (d, 6H); MS m/z 627 (M+1).
177	 <p>(2S, 4S)-4-(6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл)-піролідин-2-карбонової кислоти амід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) із слідами D <sub>2</sub> O) δ 8,47 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,43 (dd, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,22 (d, 6H), 1,10 (d, 6H); MS m/z 628 (M+1).
178	 <p>6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-піперидин-4-іл-2,3-дигідро-ізоіндол-1-ол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,38 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,60-9,50 (br, 1H), 9,34-9,21 (br, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,41 (d, 6H), 2,30 (d, 6H); ESMS m/z 599,2 (M+H <sup>+</sup> ).

Таблиця 1

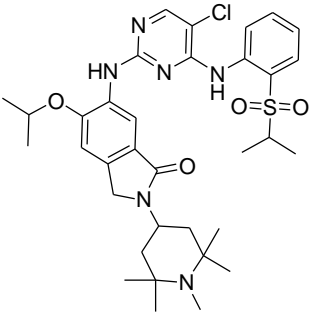
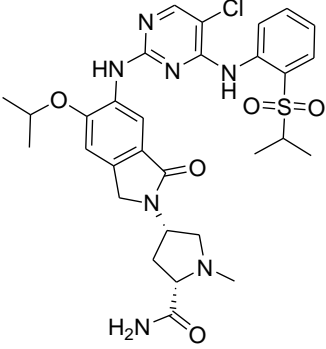
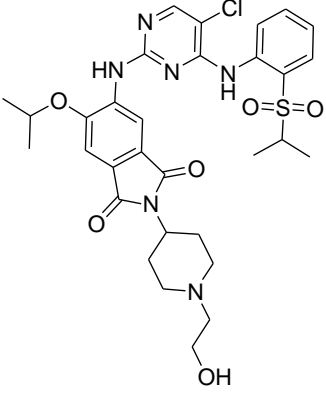
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
179	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 641,3 (M+1) <sup>+</sup> .
180	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-(2-(4-(піперидин-1-іл)піперидин-1-іл)етил)ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 710,3 (M+1) <sup>+</sup> .
181	 <p>6-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-(1-метил-піперидин-4-іл)-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> із слідами D <sub>2</sub> O) δ 8,46 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,98 (d, 2H), 1,28 (d, 6H), 1,14 (d, 6H); MS m/z 613 (M+1).
182	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлор-піримідин-2-іламіно)-2-(1-(2-(диметиламіно)етил) піперидин-4-іл)-5-ізопропоксиізоіндолін-1-он</p>	8,60 (d, 1H), 8,33 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,77 (dt, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,33 (t, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,88 (t, 2H); 3,40 (m, 3H); 2,87 (s, 6H); 1,30 (d, 6H); 1,16 (d, 6H), ), MS (ES <sup>+</sup> ): 587,2 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 1

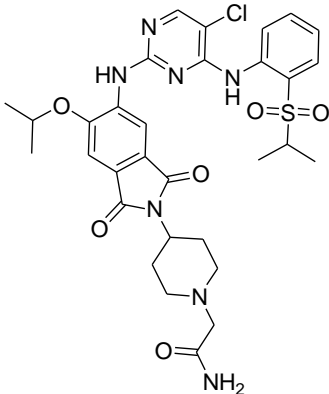
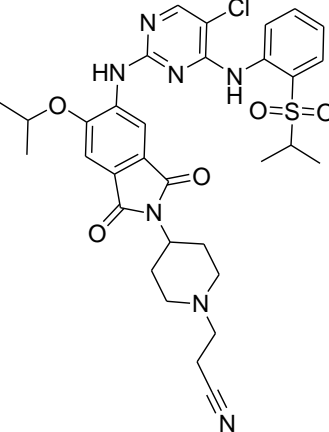
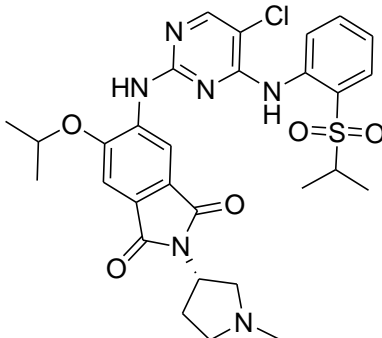
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
183	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-(1-(2-(піролідин-1-іл)етил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-1-он</p>	8,60 (d, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,78 (dt, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,31 (t, 1H); 4,76 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,87 (t, 2H); 3,63 (m, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,09 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,30 (d, 6H); 1,17 (d, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 613,2 (M+1) <sup>+</sup> .
184	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-метилізоіндолін-1-он</p>	8,53 (d, 1H); 8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,73 (dt, 1H); 7,33 (t, 1H); 7,28 (s, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,39 (s, 2H); 3,30 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 1,28 (d, 6H), 1,15 (d, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 530,2 (M+1) <sup>+</sup> .
185	 <p>8-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піримідин-2-іламіно)-9-ізопропокси-3-метил-1,2,3,4-тетрагідробензо[с][1,7]нафтиридин-6(5H)-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 597,1 (M+1) <sup>+</sup> .
186	 <p>(S)-6-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піримідин-2-іламіно)-2-(1-(2-гідроксиетил)піперидин-3-іл)-5-ізопропоксиізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 643,2 (M+1) <sup>+</sup> .
187	 <p>(R)-6-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піримідин-2-іламіно)-2-(1-(2-гідроксиетил)піперидин-3-іл)-5-ізопропоксиізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 643,2 (M+1) <sup>+</sup> .



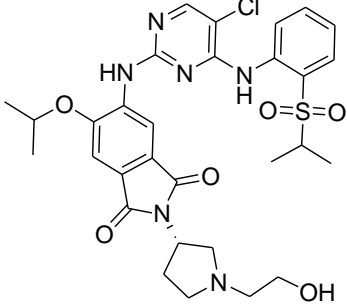
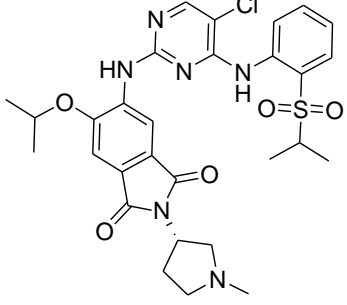
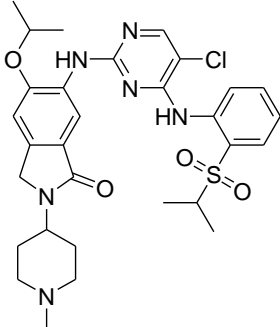
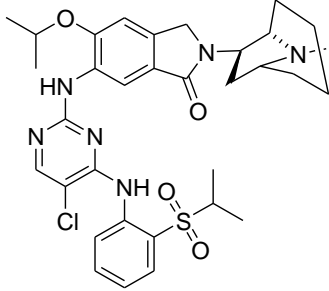
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
188	 <p>6-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-(1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин-4-іл)ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 669,3 (M+1) <sup>+</sup> .
189	 <p>(2S, 4S)-4-(6-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)піримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-1-оксоізоіндолін-2-іл)-1-метилпіролідин-2-карбоксамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 642,2 (M+1) <sup>+</sup> .
190	 <p>5-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піримідин-2-іламіно)-2-(1-(2-гідроксиетил)піперидин-4-іл)-6-ізопропоксиізоіндолін-1,3-діон</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 657,2 (M+1) <sup>+</sup> .

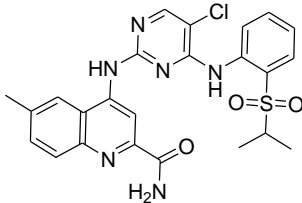
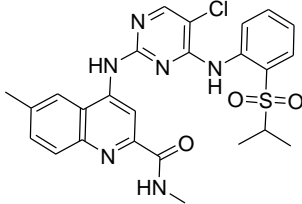
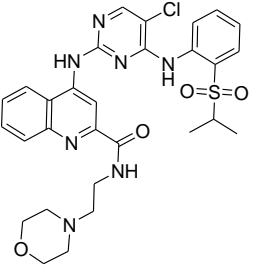
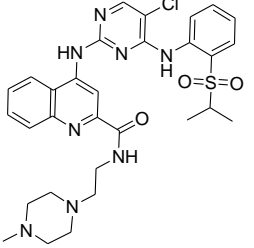
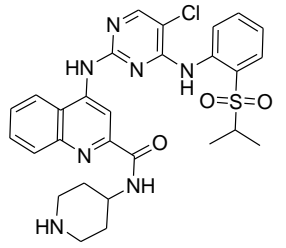
Таблиця 1

	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО - $d_6$ ) та/або MS (m/z)
191	 <p>2-(4-(5-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піримідин-2-іламіно)-6-ізопропокси-1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 670,2 (M+1) <sup>+</sup> .
192	 <p>3-(4-(5-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)піримідин-2-іламіно)-6-ізопропокси-1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)піперидин-1-іл)пропаннітрил</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 666 (M+1) <sup>+</sup> .
193	 <p>(S)-5-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піримідин-2-іламіно)-6-ізопропокси-2-(1-метилпіролідин-3-іл)ізоіндолін-1,3-діон</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 613,1 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 1

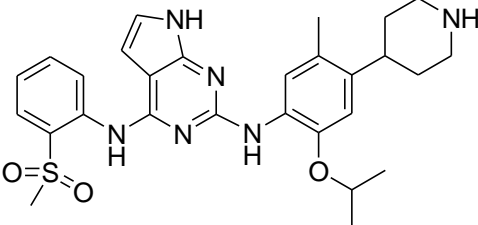
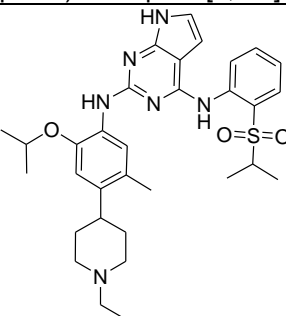
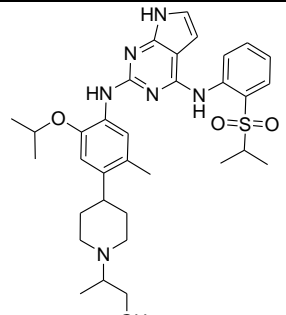
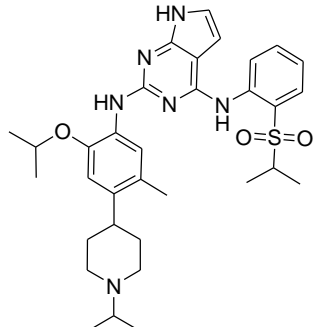
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
194	 <p>(S)-5-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піримідин-2-іламіно)-2-(1-(2-гідроксиетил)піролідин-3-іл)-6-ізопропоксиізоіндолін-1,3-діон</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 643,1 (M+1) <sup>+</sup> .
195	 <p>(S)-5-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піримідин-2-іламіно)-6-ізопропокси-2-(1-метилпіролідин-3-іл)ізоіндолін-1,3-діон</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 613,1 (M+1) <sup>+</sup> .
196	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-(1-метилпіперидин-4-іл)ізоіндолін-1-он</p>	8,44 (s, 2H); 8,39 (s, 1H); 7,87 (dd, 1H); 7,78 (dt, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,41 (m, 1H); 4,91 (m, 2H); 4,25 (m, 2H); 3,51 (m, 3H); 3,10 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 1,80 (m, 2H); 1,35 (d, 6H); 1,13 (d, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 614,2 (M+1) <sup>+</sup> .
197	 <p>6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-5-ізопропокси-2-((6S, 7R)-9-метил-9-азабіцикло[4.2.1]нонан-7-іл)ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 654,2 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 1

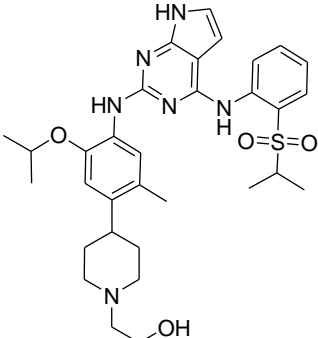
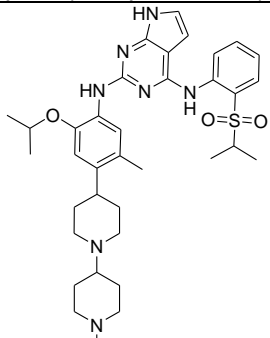
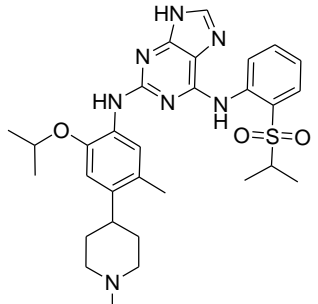
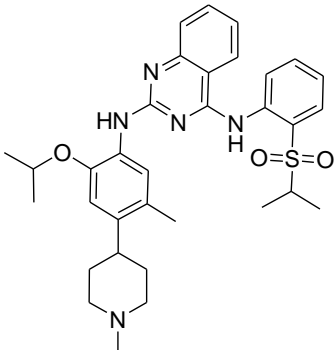
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (DMSO - d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
198	 <p>4-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-6-метил-хінолін-2-карбонової кислоти амід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ 10,04 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,47-8,63 (m, 3H), 8,18-8,23 (m, 2H), 7,97-7,99 (d, 1H), 7,54-7,82 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 1H), 3,31-3,33 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,15 (d, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 511,1 (M+1) <sup>+</sup> .
199	 <p>4-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-6-метил-хінолін-2-карбонової кислоти метиламід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 9,73 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,21-8,55 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08-8,18 (m, 1H), 7,90-7,92 (d, 1H), 7,81-7,83 (dd, 1H), 7,51-7,67 (m, 4H), 7,18-7,21 (m, 1H), 3,13-3,16 (m, 1H), 3,03-3,05 (d, 3H), 1,23-1,25 (d, 3H), MS (ES <sup>+</sup> ): 525,7 (M+1) <sup>+</sup> .
200	 <p>4-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-хінолін-2-карбонової кислоти (2-морфолін-4-іл-етил)-амід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 9,79 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,57-8,59 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,11-8,13 (d, 1H), 7,99-8,01 (d, 1H), 7,88-7,91 (dd, 1H), 7,20-7,78 (m, 4H), 7,24-7,26 (m, 1H), 3,78-3,80 (m, 4H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,20-3,23 (m, 1H), 2,67-2,71 (m, 2H), 2,58-2,60 (m, 2H), 1,25-1,31 (d, 3H), MS (ES <sup>+</sup> ): 610,7 (M+1) <sup>+</sup> .
201	 <p>4-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-хінолін-2-карбонової кислоти [2-(4-метил-піперазин-1-іл)-етил]-амід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 9,73 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,43-8,52 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,03-8,05 (d, 1H), 7,93-7,95 (d, 1H), 7,82-7,84 (dd, 1H), 7,54-7,72 (m, 4H), 7,16-7,20 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 8H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 1H), 2,67-2,71 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,23-1,25 (d, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 623,8 (M+1) <sup>+</sup> .
202	 <p>4-{5-Хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-хінолін-2-карбонової кислоти піперидин-4-іламід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц) δ 8,92 (s, 1H), 8,68-8,70 (d, 1H), 8,46-8,48 (m, 2H), 8,26-8,28 (d, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,79-7,83 (t, 1H), 7,67-7,71 (t, 1H), 7,38-7,42 (t, 1H), 4,31-4,33 (m, 1H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,27-3,33 (m, 2H), 2,33-2,37 (m, 2H), 2,05-2,08 (m, 2H), 1,35-1,37 (d, 6H), MS (ES <sup>+</sup> ): 580,7 (M+1) <sup>+</sup> .

У Таблиці 2 показано приклади сполук Формули (1С).

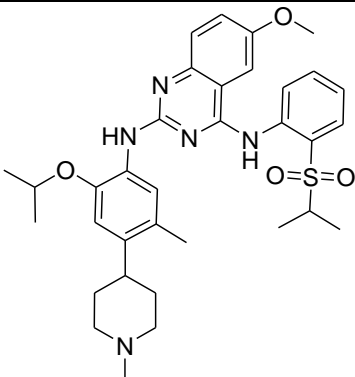
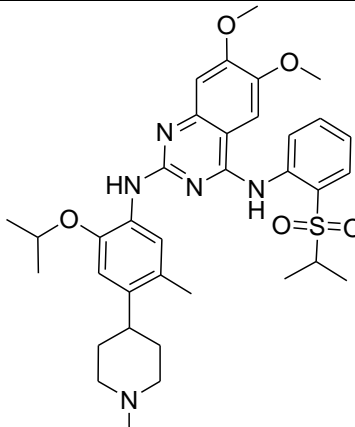
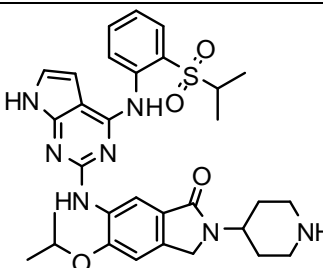
Таблиця 2

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
203	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(метилсульфоніл)-феніл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 534,6 (M+1) <sup>+</sup>
204	 <p>N2-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 590,8 (M+1) <sup>+</sup> .
205	 <p>2-(4-(5-ізопропокси-4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропан-1-ол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 620,3 (M+1) <sup>+</sup> .
206	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 604,8 (M+1) <sup>+</sup> .

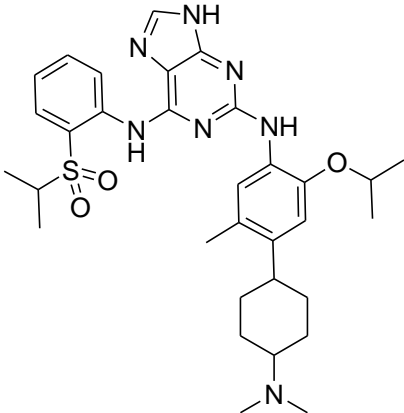
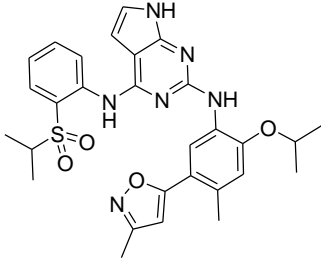
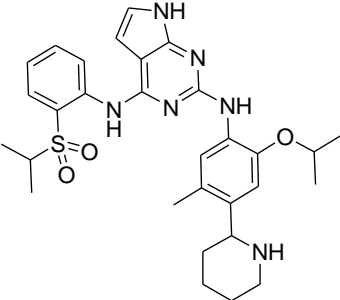
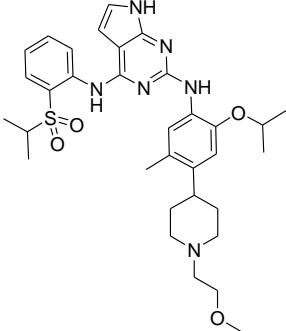
Таблиця 2

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
207	 <p>2-(4-(5-ізопропокси-4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2-іламіно)-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)етанол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 606,8 (M+1) <sup>+</sup> .
208	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1'-метил-1,4'-біпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 659,8 (M+1) <sup>+</sup> .
209	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N6-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-9Н-пурін-2,6-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 577,7 (M+1) <sup>+</sup> .
210	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)хіназолін-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 588,7 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 2

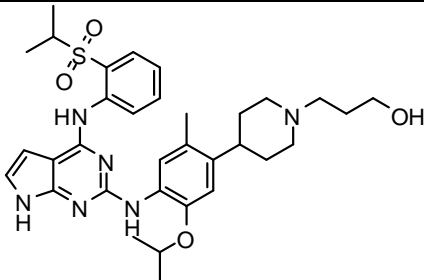
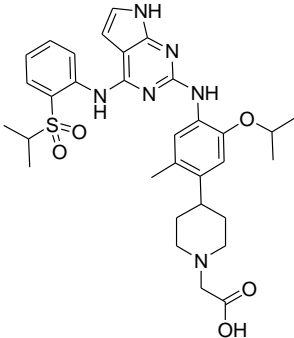
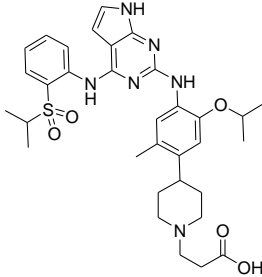
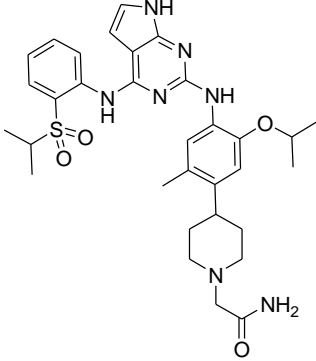
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
211	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)- N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-6-метоксихіназолін-2,4- діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 618,8 (M+1) <sup>+</sup> .
212	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)- N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-6,7-диметоксихіназолін- 2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 648,8 (M+1) <sup>+</sup> .
213	 <p>5-ізопропокси-6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-7H- піроло[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-2-(піперидин-4-іл)ізоіндолін- 1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 604,7 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 2

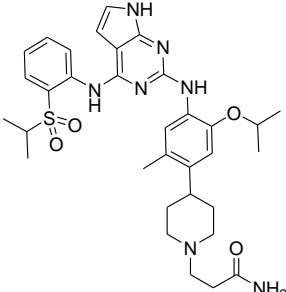
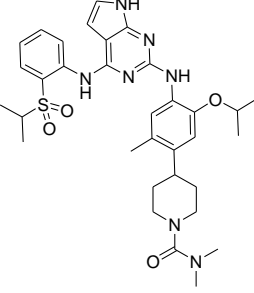
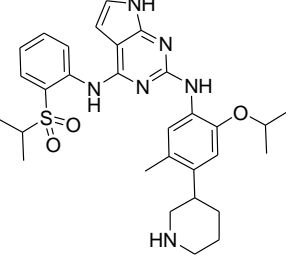
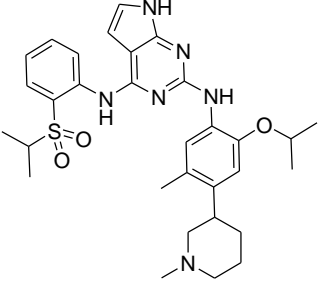
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
214	 <p>N2-(4-(4-(диметиламіно)циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-N6-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-9H-пурин-2,6-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 606,7 (M+1) <sup>+</sup> .
215	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(3-метилізоксазол-5-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 561,6 (M+1) <sup>+</sup> .
216	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-2-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 563,2 (M+1) <sup>+</sup> .
217	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-(1-(2-метоксиетил)піперидин-4-іл)-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 621,8 (M+1) <sup>+</sup> .



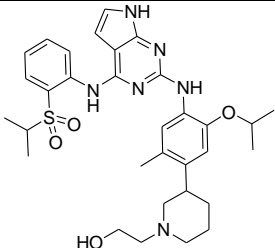
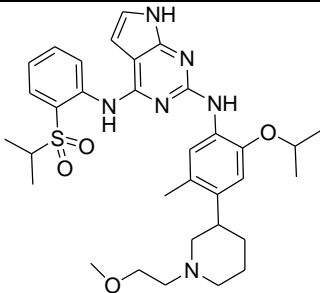
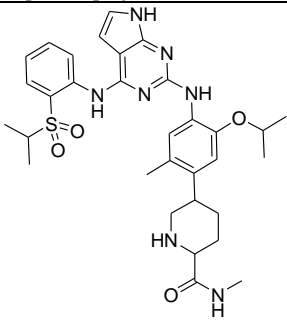
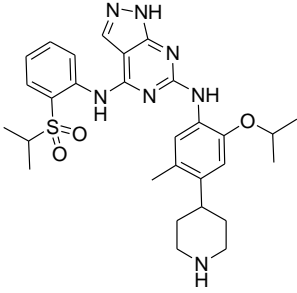
Таблиця 2

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
218	 <p>3-(4-(5-ізопропокси-4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2-іламіно)-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропан-1-ол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 621,8 (M+1) <sup>+</sup> .
219	 <p>2-(4-(5-ізопропокси-4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2-іламіно)-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)оцтова кислота</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 621,7 (M+1) <sup>+</sup> .
220	 <p>3-(4-(5-ізопропокси-4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2-іламіно)-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанова кислота</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 635,8 (M+1) <sup>+</sup> .
221	 <p>2-(4-(5-ізопропокси-4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2-іламіно)-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)ацетамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 620,2 (M+1) <sup>+</sup> .

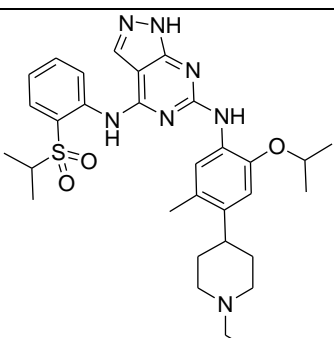
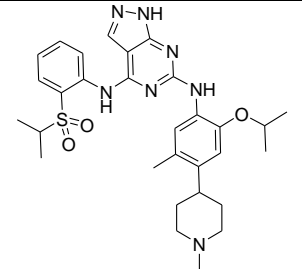
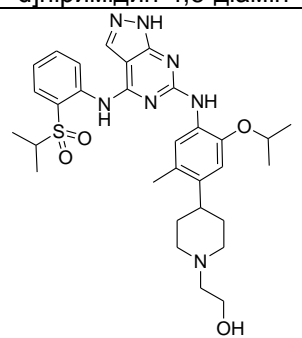
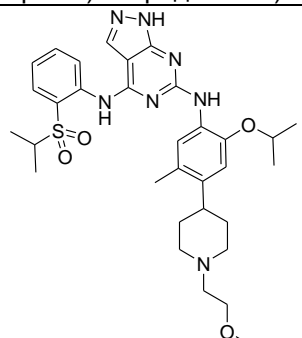
Таблиця 2

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
222	 <p>3-(4-(5-ізопропокси-4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2-іламіно)-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)пропанамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 634,8 (M+1) <sup>+</sup> .
223	 <p>4-(5-ізопропокси-4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2-іламіно)-2-метилфеніл)-N, N-диметилпіперидин-1-карбоксамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 634,8 (M+1) <sup>+</sup> .
224	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-3-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 563,7 (M+1) <sup>+</sup> .
225	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-3-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 576,7 (M+1) <sup>+</sup> .

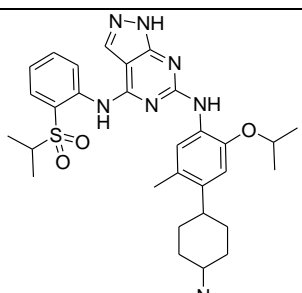
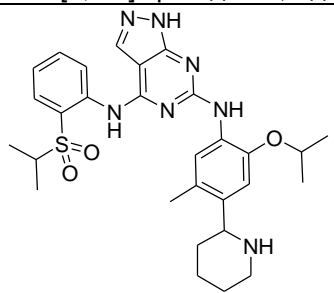
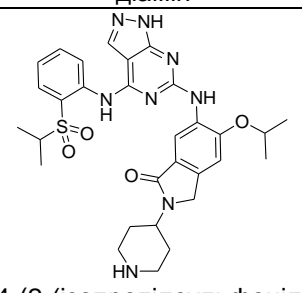
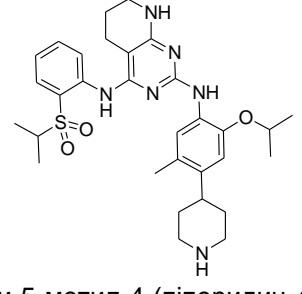
Таблиця 2

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
226	 <p>2-(3-(5-ізопропокси-4-(4-(2-ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2-іламіно)-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)етанол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 607,8 (M+1) <sup>+</sup> .
227	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-(1-(2-метоксиетил)піперидин-3-іл)-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 621,8 (M+1) <sup>+</sup> .
228	 <p>5-(5-ізопропокси-4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-7Н-піроло[2,3-<i>d</i>]піримідин-2-іламіно)-2-метилфеніл)-N-метилпіперидин-2-карбоксамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 620,7 (M+1) <sup>+</sup> .
229	 <p>N6-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-1Н-піразоло[3,4-<i>d</i>]піримідин-4,6-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 564,7 (M+1) <sup>+</sup> .

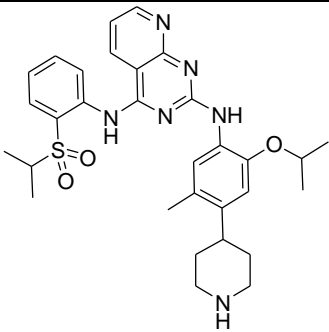
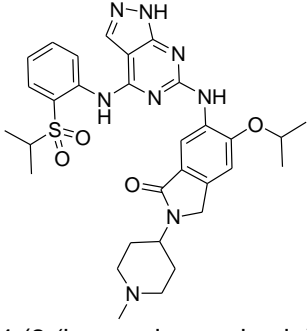
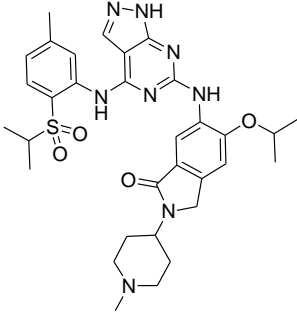
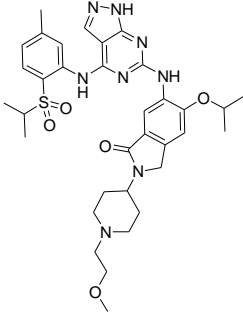
Таблиця 2

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
230	 <p>N6-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 592,7 (M+1) <sup>+</sup> .
231	 <p>N6-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 578,7 (M+1) <sup>+</sup> .
232	 <p>2-(4-(5-ізопропокси-4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іламіно)-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)етанол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 608,7 (M+1) <sup>+</sup> .
233	 <p>N6-(2-ізопропокси-4-(1-(2-метоксиетил)піперидин-4-іл)-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 622,7 (M+1) <sup>+</sup> .

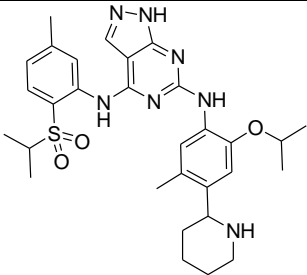
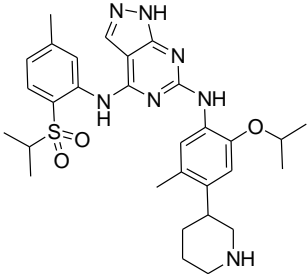
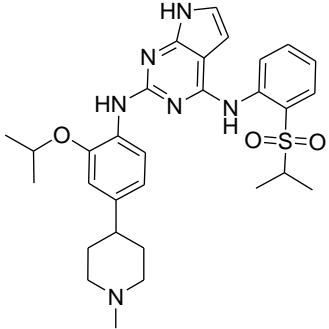
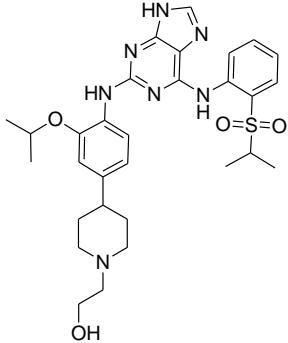
Таблиця 2

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
234	 <p>N6-(4-(4-(диметиламіно)циклогексил)-2-ізопропокси-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 606,8 (M+1) <sup>+</sup> .
235	 <p>N6-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-2-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 564,7 (M+1) <sup>+</sup> .
236	 <p>5-ізопропокси-6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іламіно)-2-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 605,7 (M+1) <sup>+</sup> .
237	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5,6,7,8-тетрагідропіrido[2,3-d]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 579,7 (M+1) <sup>+</sup> .

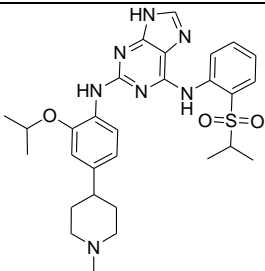
Таблиця 2

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
238	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-ізопропілсульфоніл)-фенілпіридо[2,3-d]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 575,7 (M+1) <sup>+</sup> .
239	 <p>5-ізопропокси-6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іламіно)-2-(1-метилпіперидин-4-іл)ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 619,7 (M+1) <sup>+</sup> .
240	 <p>5-ізопропокси-6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-5-метилфеніламіно)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іламіно)-2-(1-метилпіперидин-4-іл)ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 633,7 (M+1) <sup>+</sup> .
241	 <p>5-ізопропокси-6-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-5-метилфеніламіно)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-6-іламіно)-2-(1-(2-метоксиетил)піперидин-4-іл)ізоіндолін-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 677,8 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 2

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
242	 <p>N6-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-2-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-5-метилфеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 578,7 (M+1) <sup>+</sup> .
243	 <p>N6-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-3-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-5-метилфеніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 578,7 (M+1) <sup>+</sup> .
244	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 562,3 (M+1) <sup>+</sup> .
245	 <p>2-(4-(3-ізопропокси-4-(6-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-9H-пурін-2-іламіно)феніл)піперидин-1-іл)етанол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 593,7 (M+1) <sup>+</sup> .

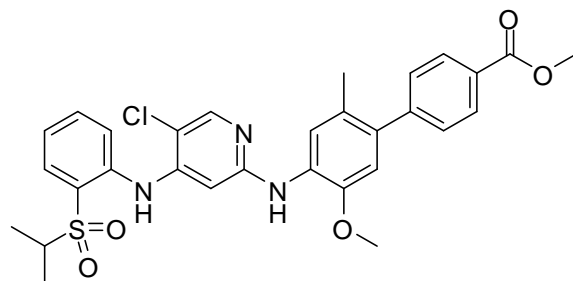
Таблиця 2

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
246	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N6-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-9H-пурин-2,6-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 563,7 (M+1) <sup>+</sup> .

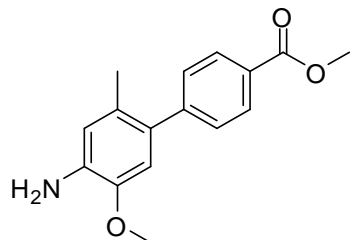
## Приклад 17

Метил 4'-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)піридин-2-іламіно)-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-4-карбоксилат (254)

5



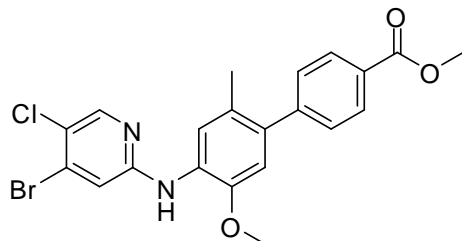
Стадія 1: Метил 4'-аміно-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-4-карбоксилат



Метил 4'-аміно-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-4-карбоксилат; MS m/z 272,1 (M+1), може бути синтезований, слідуючи процедурам, описаним вище (Приклад 7, Стадії 1 та 2) використовуючи відповідні реагенти.

10

Стадія 2: Метил 4'-(4-бром-5-хлорпіридин-2-іламіно)-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-4-карбоксилат



Метил 4'-аміно-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-4-карбоксилат, отриманий у Стадії 1 (200 мг, 0,75 ммоль), 2,4-дибром-5-хлорпіридин (222 мг, 0,82 ммоль, 1,1 еквів.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17 мг, 0,02 ммоль, 0,025 еквів.), ксантифос (22 мг, 0,04 ммоль, 0,05 еквів.), та Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (365 мг, 1,1 ммоль, 1,5 еквів.) додають до ТГФ (5 мл). Отриману суміш барбують N<sub>2</sub> газом впродовж 5 хвилин та потім нагрівають при 150 °C впродовж 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводять у EtOAc та промивають H<sub>2</sub>O. EtOAc шар сушать над Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрують у вакуумі. Силікагелева хроматографія (гексани-EtOAc) забезпечує одержання метил 4'-(4-бром-5-хлорпіридин-2-іламіно)-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-4-карбоксилату; MS m/z 461,0 (M+1).

15

20

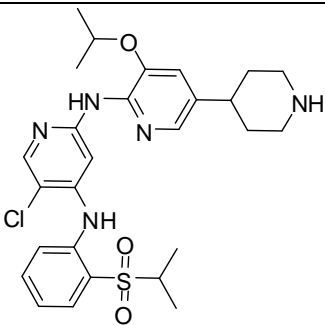
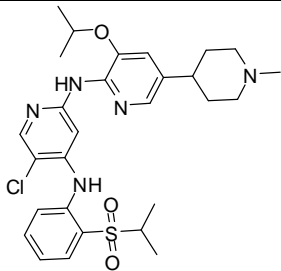
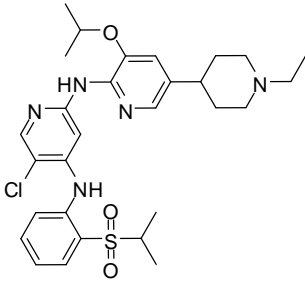


Стадія 3: Метил 4'-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)піридин-2-іламіно)-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-4-карбоксилат (254)

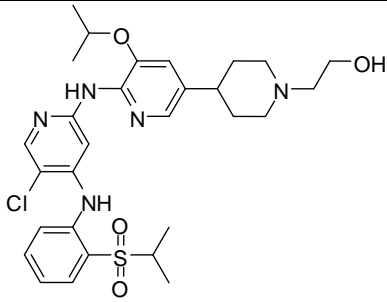
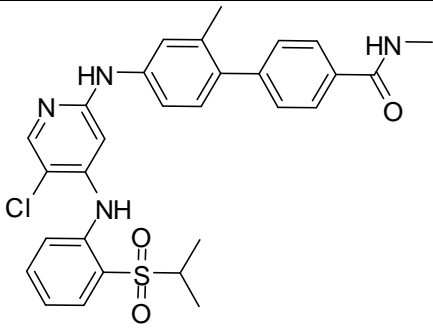
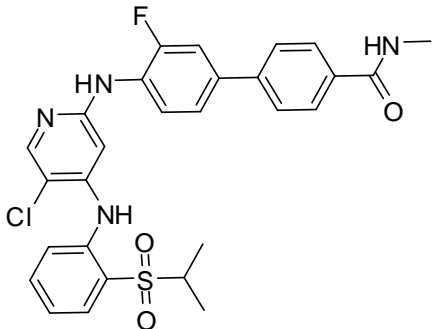
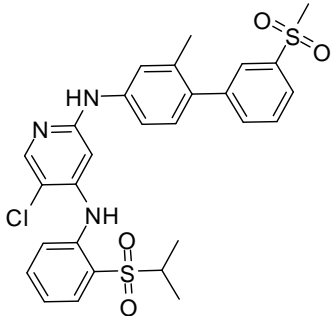
Метил 4'-(4-бром-5-хлорпіридин-2-іламіно)-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-4-карбоксилат, отриманий у Стадії 2 (9 мг, 0,022 ммоль), 2-(ізопропілсульфоніл)анілін (4 мг, 0,022 ммоль, 1 еквів.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,7 мг, 0,002 ммоль, 0,1 еквів.), 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6'-три-і-пропіл-1,1'-біфеніл (1,8 мг, 0,004 ммоль, 0,2 еквів.), та трет-бутоксид натрію (2,7 мг, 0,028 ммоль, 1,3 еквів.) додають до ТГФ (1 мл). Отриману суміш барботують N<sub>2</sub> газом впродовж 5 хвилин та потім нагрівають при 150 °С впродовж 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводять у EtOAc та промивають H<sub>2</sub>O. EtOAc шар сушать над Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрують у вакуумі. Силікагелева хроматографія (гексани-EtOAc) забезпечує одержання метил 4'-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)піридин-2-іламіно)-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-4-карбоксилату (254); MS m/z 580,2 (M+1).

Приклади сполук даного винаходу представлені нижче. У Таблиці 3 показано приклади сполук Формули (5).

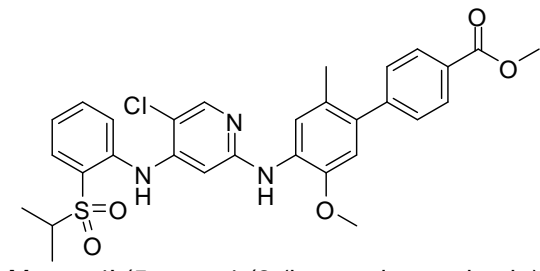
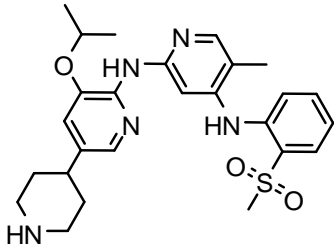
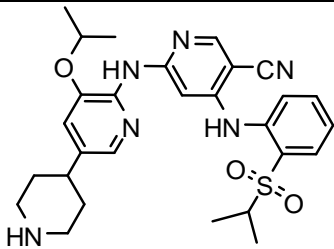
Таблиця 3

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (DMSO-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
247	 <p>5-хлор-N2-(3-ізопропокси-5-(піперидин-4-іл)піридин-2-іл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піридин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 544,2 (M+1) <sup>+</sup> .
248	 <p>5-хлор-N2-(3-ізопропокси-5-(1-метилпіперидин-4-іл)піридин-2-іл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піридин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 558,2 (M+1) <sup>+</sup> .
249	 <p>5-хлор-N2-(5-(1-етилпіперидин-4-іл)-3-ізопропокси-2-іл)піридин-2-іл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піридин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 572,2 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 3

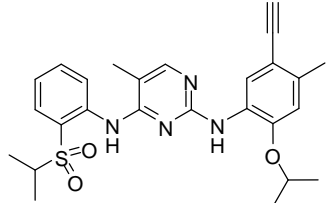
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
250	 <p>2-(4-(6-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)піридин-2-іламіно)-5-ізопропоксипіридин-3-іл)піперидин-1-іл)етанол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 588,2 (M+1) <sup>+</sup> .
251	 <p>4'-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піридин-2-іламіно)-N, 2'-диметилбіфеніл-4-карбоксамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 549,2 (M+1) <sup>+</sup> .
252	 <p>4'-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піридин-2-іламіно)-3'-фтор-N-метилбіфеніл-4-карбоксамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 553,1 (M+1) <sup>+</sup> .
253	 <p>5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-N2-(2-метил-3'-(метилсульфоніл)біфеніл-4-іл)піридин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 570,1 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 3

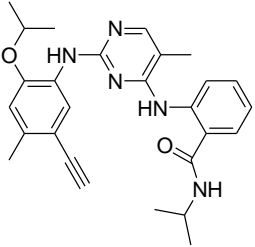
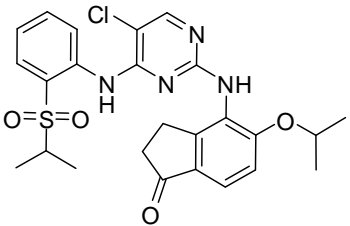
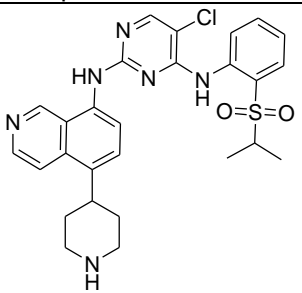
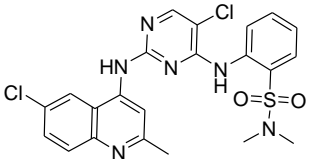
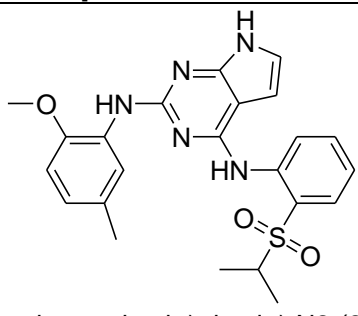
	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) та/або MS (m/z)
254	 <p>Метил 4'-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)піридин-2-іламіно)-5'-метокси-2'-метилбіфеніл-4-карбоксилат</p>	MS m/z 580,2 (M+1) <sup>+</sup> .
255	 <p>N2-(3-ізопропокси-5-(піперидин-4-іл)піридин-2-іл)-5-метил-N4-(2-(метилсульфоніл)-феніл)піридин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 495,6 (M+1) <sup>+</sup> .
256	 <p>6-(3-ізопропокси-5-(піперидин-4-іл)піридин-2-іламіно)-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-нікотинонітрил</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 534,6 (M+1) <sup>+</sup> .

У Таблиці 4 показані інші сполуки, які можуть бути корисними при лікуванні, полегшенні або запобіганні стану, який чутливий до інгібування активності кінази анапластичної лімфоми (ALK), кінази місцевої адгезії (FAK), дзета-ланцюг-зв'язаної протеїнкінази 70 (ZAP-70), інсуліно-подібного фактору росту (IGF-1R).

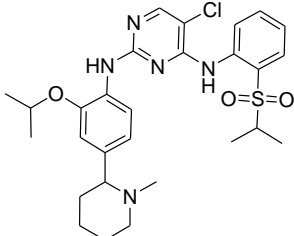
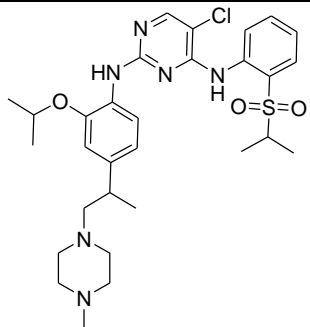
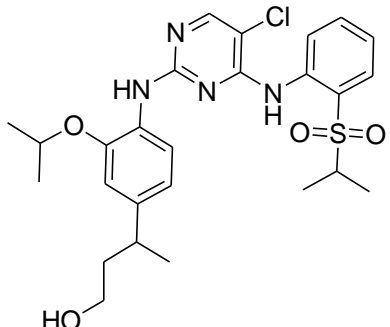
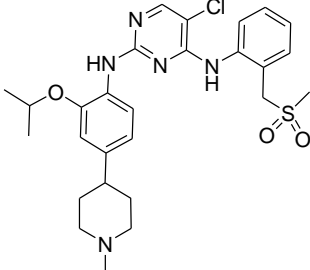
Таблиця 4

	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) та/або MS (m/z)
257	 <p>N2-(5-Етиніл-2-ізопропокси-4-метил-феніл)-5-метил-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 479,2 (M+1) <sup>+</sup> .

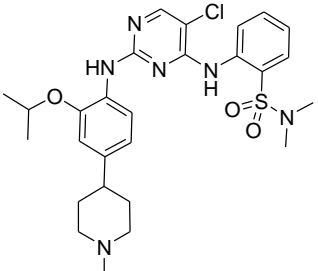
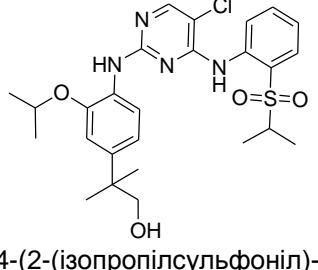
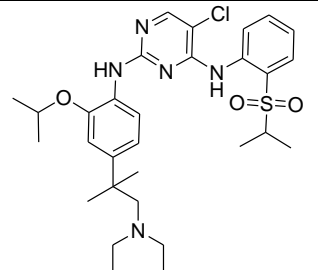
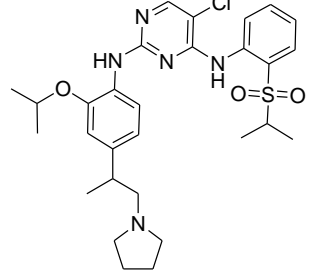
Таблиця 4

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
258	 <p>2-(2-(5-етиніл-2-ізопропокси-4-метилфеніламіно)-5-метилпіримідин-4-іламіно)-N-ізопропілбензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 458,6 (M+1) <sup>+</sup> .
259	 <p>4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-2,3-дигідро-5-ізопропоксиінден-1-он</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 515,1 (M+1) <sup>+</sup> .
260	 <p>5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-N2-(5-(піперидин-4-іл)ізохінолін-8-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 537,1 (M+1) <sup>+</sup> .
261	 <p>2-[5-Хлор-2-(6-хлор-2-метил-хінолін-4-іламіно)-піримідин-4-іламіно]-N, N-диметил-бензолсульфонамід</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 9,45 (s, 1H), 8,34-8,37 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82-7,9 (m, 3H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,19-7,26 (m, 1H), 2,69 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), MS (ES <sup>+</sup> ): 503,0 (M+1) <sup>+</sup> .
262	 <p>N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-N2-(2-метокси-5-метилфеніл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 451,5 (M+1) <sup>+</sup> .

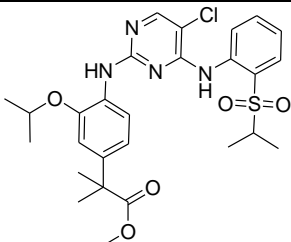
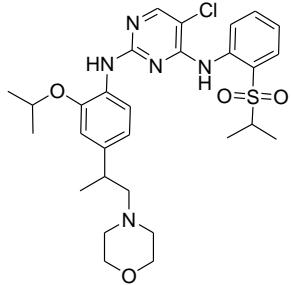
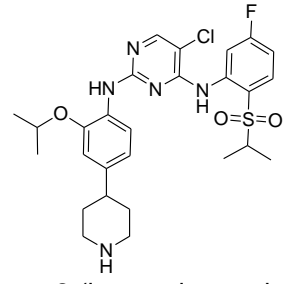
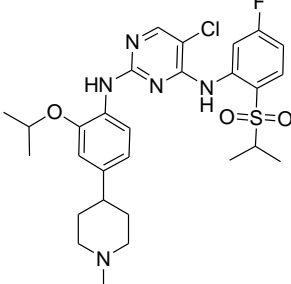
Таблиця 4

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
263	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-(1-метилпіперидин-2-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 558,1 (M+1) <sup>+</sup> .
264	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-(1-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-2-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 601,2 (M+1) <sup>+</sup> .
265	 <p>3-(4-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піримідин-2-іламіно)-3-ізопропоксифеніл)бутан-1-ол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 533,1 (M+1) <sup>+</sup> .
266	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(метилсульфонілметил)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 544,1 (M+1) <sup>+</sup> .

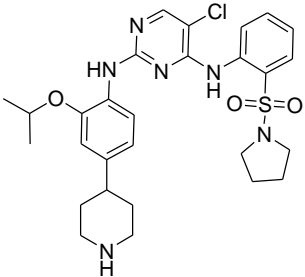
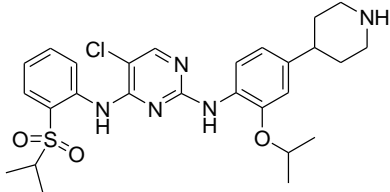
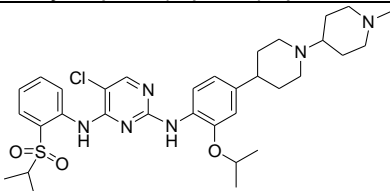
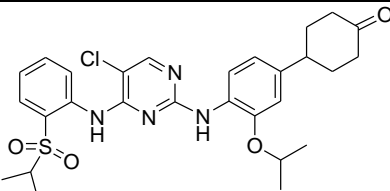
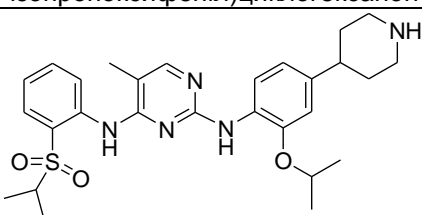
Таблиця 4

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
267	 <p>2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 559,1 (M+1) <sup>+</sup> .
268	 <p>2-(4-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піримідин-2-іламіно)-3-ізопропоксифеніл)-2-метилпропан-1-ол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 533,1 (M+1) <sup>+</sup> .
269	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-(2-метил-1-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-2-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 615,3 (M+1) <sup>+</sup> .
270	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-(1-(піролідин-1-іл)пропан-2-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 572,2 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 4

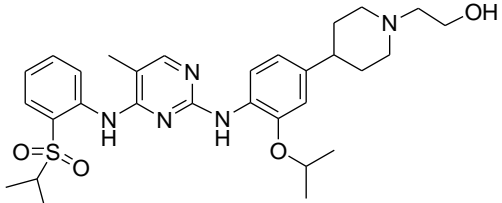
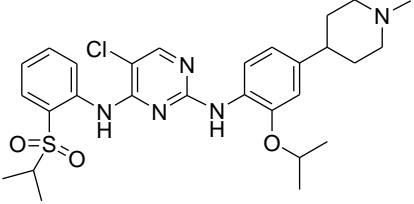
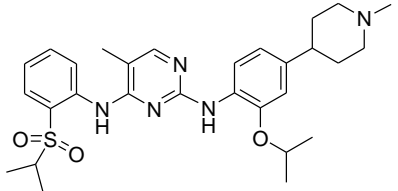
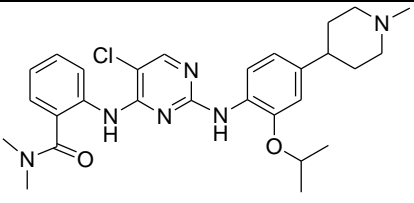
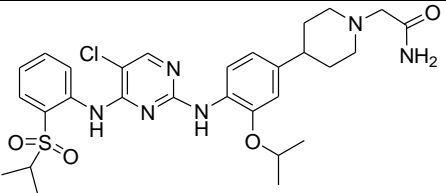
	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
271	 <p>Метил 2-(4-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)піримідин-2-іламіно)-3-ізопропоксифеніл)-2-метилпропаноат</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 561,1 (M+1) <sup>+</sup> .
272	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-(1-морфолінопропан-2-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 588,2 (M+1) <sup>+</sup> .
273	 <p>5-хлор-N4-(5-фтор-2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-N2-(2-ізопропокси-4-(піперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 562,1 (M+1) <sup>+</sup> .
274	 <p>5-хлор-N4-(5-фтор-2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-N2-(2-ізопропокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 576,2 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 4

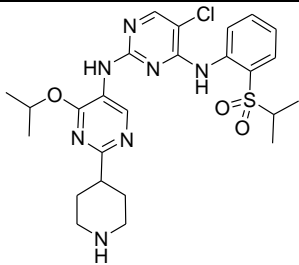
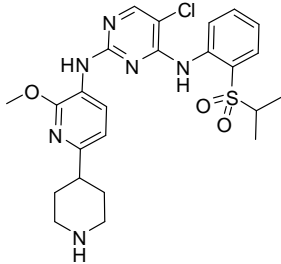
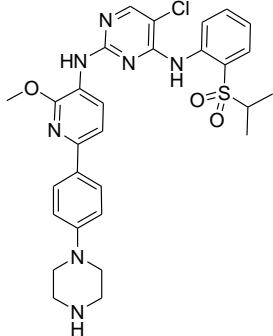
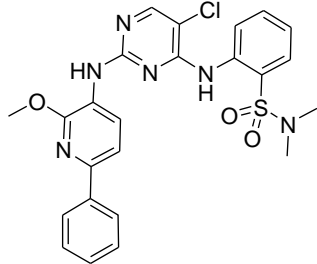
	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) та/або MS (m/z)
275	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(піролідин-1-ілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 571,1 (M+1) <sup>+</sup> .
276	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 544,1 (M+1) <sup>+</sup> .
277	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-(1-(1-метилпіперидин-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 641,3 (M+1) <sup>+</sup> .
278	 <p>4-(4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-3-ізопропоксифеніл)циклогексанон</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 557,1 (M+1) <sup>+</sup> .
279	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 524,2 (M+1) <sup>+</sup> .



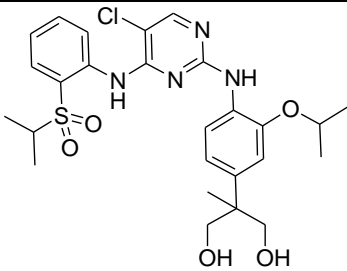
Таблиця 4

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
280	 <p>2-(4-(4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно)-3-ізопропокси феніл)піперидин-1-іл)етанол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 568,7 (M+1) <sup>+</sup> .
281	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 558,1 (M+1) <sup>+</sup> .
282	 <p>N2-(2-ізопропокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 538,7(M+1) <sup>+</sup> .
283	 <p>2-(2-(2-ізопропокси-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)-5-хлорпіримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 523,0 (M+1) <sup>+</sup> .
284	 <p>2-(4-(4-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-3-ізопропоксифеніл)-піперидин-1-іл)ацетамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 601,1 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 4

	Структура	Фізичні дані $^1\text{H}$ ЯМР 400 МГц (ДМСО- $d_6$ ) та/або MS (m/z)
285	 <p>5-хлор-N2-(4-ізопропокси-2-(піперидин-4-іл)піримідин-5-іл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 546,1 (M+1) <sup>+</sup> .
286	 <p>5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-N2-(2-метокси-6-(піперидин-4-іл)піридин-3-іл)-піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 517,1 (M+1) <sup>+</sup> .
287	 <p>5-хлор-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-N2-(2-метокси-6-(4-(піперазин-1-іл)феніл)піридин-3-іл)піримідин-2,4-діамін</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 594,1 (M+1) <sup>+</sup> .
288	 <p>2-(5-хлор-2-(2-метокси-6-фенілпіридин-3-іламіно)піримідин-4-іламіно)-N, N-диметилбензолсульфонамід</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 511,1 (M+1) <sup>+</sup> .

Таблиця 4

	Структура	Фізичні дані <sup>1</sup> H ЯМР 400 МГц (ДМСО-d <sub>6</sub> ) та/або MS (m/z)
289	 <p>2-(4-(5-хлор-4-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніламіно)-піримідин-2-іламіно)-3-ізопропоксифеніл)-2-метилпропан-1,3-діол</p>	MS (ES <sup>+</sup> ): 548,1 (M+1) <sup>+</sup> .

Сполуки даного винаходу можуть бути оцінені на їх здатність до інгібування ALK, використовуючи дослідження, описані нижче, а також інші дослідження, відомі у даній галузі техніки.

#### 5 Панель Ва/Ф3 клітинної лінії та реагенти

Ва/Ф3 являє собою мишачу ІЛ-3-залежну про-В лімфомну клітинну лінію. Батьківські Ва/Ф3 клітини використовують для створення панелі субліній, проліферація та виживання яких надається ІЛ-3-незалежно стійкою трансдукцією з окремими тирозин-кіназами, активованими сполученням з аміно-кінцевою частиною TEL (амінокислота 1-375) або BCR. Для того, щоб створити Ва/Ф3 клітинні лінії, трансформовані сполученнями Tel-тирозин-кінази (ТК), батьківські Ва/Ф3 клітини заражують ретровірусом, залучаючи кожен кіназний домен, та піддають відбору на основі пуроміцину та ІЛ-3 видаленню з одержанням ІЛ-3-незалежних, трансформованих Ва/Ф3 клітин.

Всі трансформовані Ва/Ф3 клітини культивують у RPMI-1640 середовищі (Gibco Cat #11875093, Carlsbad, CA), доповненому 10 % FBS (Hyclone Cat #SV30014.03, Logan, UT), 4,5 г/л глюкози (Sigma #G5400, St.Louis, MO), 1,5 г/л бікарбонату натрію (Biowhittaker #17-613E, Walkersville, MD) та Pen/Strep (пеніцилін/стрептоміцин) (Gibco #10378-016, Carlsbad, CA). Клітини розділяють двічі на тиждень.

#### Дослідження інгібування життєздатності Ва/Ф3 клітин

Ефективність тестових сполук проти різних Tel-TK трансформованих Ва/Ф3 ліній визначають наступним чином. Експоненціально зростаючі Ва/Ф3 Tel-TK клітини розводять у свіжому середовищі до 75.000 клітин/мл та висіюють у 384-лункові планшети (3750 клітин/лунку) при 50 мкл/лунку, використовуючи рідинний диспенсер  $\mu$ Fill (BioTek, Winooski, VT, USA). Подвійні планшети проганяють для кожної клітинної лінії. Тестові та контрольні сполуки серійно розводять за допомогою ДМСО та вводять у поліпропіленовий 384-лунковий планшет. 50 нл сполуки переносять у дослідні планшети, використовуючи голковий дозатор, та зазначені планшети інкубують при 37 °C (5 % CO<sub>2</sub>) впродовж 48 годин. 25 мкл Bright-Glo (Promega, Madison, WI, USA) додають та люмінесценцію кількісно вимірюють, використовуючи Analyst GT (Perkin Elmer, Wellesley, MA). Звичайне програмне забезпечення підбору кривої за точками використовують для створення логістичного підбору відсотку життєздатності клітин як функції логарифму концентрації інгібітору. IC<sub>50</sub> інтерполюють як концентрацію сполуки, необхідної для зниження життєздатності клітин до 50 % ДМСО контролю. Батьківські Ва/Ф3 клітини, які підтримують та культивують у присутності ІЛ-3 (1 нг/мл в кінці), розводять у свіжому середовищі, що містить ІЛ-3 (1 нг/мл в кінці) до 75.000 клітин/мл після тієї ж процедури, що описана вище.

#### Карпас 299 клітинне дослідження

Люциферовану Карпас 299 (Карпас299-Luc) створюють шляхом зараження ретровірусом, що кодує люциферазний ген, та культивування у RPMI-1649 середовищі, доповненому 10 % FBS, 1 % P/S/L-Glu. У день 1, клітини збирають та знову суспендують при щільності 150.000 клітин/мл (кількість клітин вимірюють, використовуючи ViCell (BD)). Клітини розподіляють з розведеної суспензії у 384-лунковий дослідний планшет з 50 мкл об'ємом, використовуючи  $\mu$ Fill (Bio-TEK). Серійно розведені сполуки (у ДМСО) переносять у планшет, використовуючи 50 нл голковий дозатор. Дослідні планшети інкубують при 37 °C впродовж 48 годин. У день 4 додають 25 мкл/лунку Bright-Glo реагенту (Promega), використовуючи  $\mu$ Fill (Bio-TEK). Впродовж 30 хвилин,

люциферазний сигнал вимірюють, використовуючи Analyst GT з настройками по замовчанню для визначення люмінесценції.

Ферментативне HTRF дослідження

ALK фермент та IGF1R та INSR замовляють у Upstate. Наступні реагенти одержують у лабораторії; 10 x кінзний буфер (KB) (200 mM Tris (pH 7,0), 100 mM MgCl<sub>2</sub>, 30 mM MnCl<sub>2</sub>, 50 nM NaVO<sub>4</sub>), 10 mM ATP, 100 мг/мл BSA, 0,5 M EDTA, 4 M KF. Proxiplate-384 від Perkin-Elmer використовують для початку дослідження. Всі HTRF реагенти, включаючи субстрат (Biotin-poly-GT (61GT0BLB), Mab PT66-K, (61T66KLB), Streptavidin-XL<sup>ent</sup> (611SAXLB)) замовляють у CIS-US, Inc.

Суміш субстрат/ATP готують шляхом додавання ATP (кінцева концентрація, 3 мкМ) та біотинільованого poly-GT (кінцева концентрація, 10 нг/мкл) у 1x KB, та розподіляють у Proxiplate-384 при 5 мкл/лунку, використовуючи  $\mu$ Fill (Bio-TEK). Серійно розведені сполуки (у ДМСО) переносять у планшет, використовуючи 50 нл голковий дозатор. 5 мкл отриманої Ферментної суміші (фермент (кінцева концентрація, 5 нг/мкл), змішаний з BSA та DTT у 1x KB) додають для початку кінзної реакції, використовуючи  $\mu$ Fill (Bio-TEK). Дослідні планшети інкубують при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш для детектування готують шляхом додавання як Mab PT66-K, так і Streptavidin-XL<sup>ent</sup> у 0,5 x KB розчину, що містить KF (кінцева концентрація, 125 mM), EDTA (кінцева концентрація, 50 mM) та BSA (кінцева концентрація, 100 мкг/мл). Наприкінці реакції додають 10 мкл суміші для детектування та інкубують впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі перед вимірюванням. HTRF сигнал визначають, використовуючи Analyst-GT (молекулярна динаміка).

Репортерне дослідження у U2OS клітинах, використовуючи RE1-pGL3 для IGF1-S3-5 або INSR-S3-5

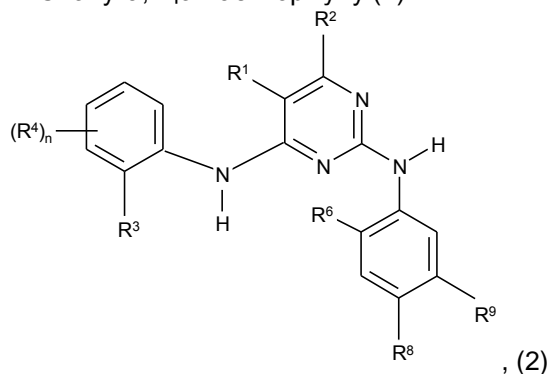
Висіюють 10М клітини / T175 колбу у середовищі Мак-Коя 10 % FBS та через 4 днів, відсмоктують середовище та додають свіже середовище. На наступний день (5 днів після висівання), трипсинізують клітини, промивають один раз PBS, потім знову суспендують клітини у 4 % деліпідизильованій сироватці Мак-Коя з P/S/G. Клітини рахують та розводять до 400.000 клітин/мл.

Для 95 мл клітин (400000 клітин/мл (40М)), готують наступну ДНК/Fugene6 суміш: 5 мл середовища Мак-Коя без сироватки; 120 мкг суміші ДНК (20 мкг IGF1R-S3-5 або INSR-S3-5+100 мкг RE1-pGL3); та 240 мкл Fugene6 реагенту. Інкубують ДНК/ Fugene6 суміш впродовж 15 хвилин перед додаванням її до клітин у 4 % деліпідизильованій сироватці. Розподіляють 50 мкл / лунку у 384-лунковому планшеті. Через 22-24 години додають 50 нл серійно розведених сполук, використовуючи голковий дозатор. Через 30 хвилин додають 2 мкл 26X IGF1 (або 100X інсулін) дози, розведеної у 4 % деліпідизильованій сироватці Мак-Коя, використовуючи  $\mu$ -Fill. Через 30 годин додають 25 мкл 100 % bright-glo та зчитують на Analyst-GT для вимірювання люмінесценції.

Зрозуміло, що приклади та варіанти втілення, розкриті у цьому описі, представлені тільки для ілюстративних цілей, та що різні модифікації або зміни, враховуючи це, будуть запропоновані спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки, та повинні включатися у суть та галузь даної заявки та обсяг прикладеної Формули винаходу. Всі публікації, патенти та патентні заявки, процитовані у цьому описі, включені у даний опис шляхом посилання для всіх цілей.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що має Формулу (2):



або її фармацевтично прийнятні солі,

у якій

$R^1$  являє собою атом галогену або  $C_{1-6}$ алкіл;

$R^2$  являє собою H;

$R^3$  являє собою  $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$ ,  $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$ ,  $(CR_2)_{0-2}C(O)O_{0-1}R^{12}$ ,  $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ ,  $CO_2NH_2$

5 або ціаногрупу;

$R^4$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл або  $C_{2-6}$ алкініл,  $OR^{12}$ ,  $NR(R^{12})$ , галогрупу, нітрогрупу,  $SO_2R^{12}$ ,  $(CR_2)_pR^{13}$  або X; або  $R^4$  являє собою H;

$R^6$  являє собою ізопропокси або метоксигрупу;

10 один з  $R^8$  та  $R^9$  являє собою  $(CR_2)_qY$  та інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл, ціаногрупу,  $C(O)O_{0-1}R^{12}$ ,  $CONR(R^{12})$  або  $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$ ;

X являє собою  $(CR_2)_qY$ , ціаногрупу,  $C(O)O_{0-1}R^{12}$ ,  $CONR(R^{12})$ ,  $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$ ,  $CONR(CR_2)_pOR^{12}$ ,  $CONR(CR_2)_pSR^{12}$ ,  $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$  або  $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$ ;

Y являє собою піролідиніл, піперидиніл або азетидиніл, кожен з яких прикріплений до фенільного кільця через атом вуглецю;

15  $R^{12}$  та  $R^{13}$  незалежно являють собою 3-7-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце або 5-7-членне гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S; арил або гетероарил; або  $R^{12}$  являє собою H або  $C_{1-6}$ алкіл;

R являє собою H або  $C_{1-6}$ алкіл; та

n приймає значення 0-1;

20 p приймає значення 0-4; та

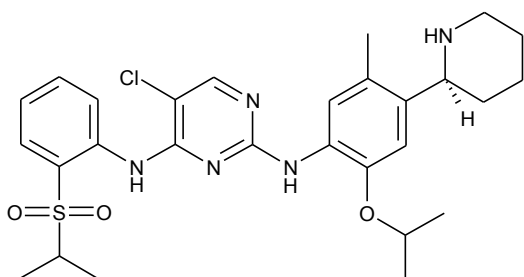
q приймає значення 0.

2. Сполука за п. 1, у якій  $R^3$  являє собою  $SO_2R^{12}$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NRR^{12}$ ,  $CO_2NH_2$ ,  $CONRR^{12}$ ,  $C(O)O_{0-1}R^{12}$ , або ціаногрупу; та

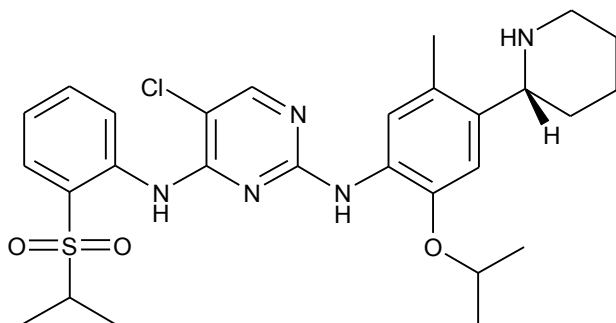
25  $R^{12}$  являє собою  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкеніл, піролідиніл, піперазиніл, піперидиніл або морфолініл.

3. Сполука за п. 1, у якій один з  $R^8$  та  $R^9$  являє собою  $(CR_2)_qY$  та інший являє собою  $C_{1-6}$ алкіл; та n приймає значення 0.

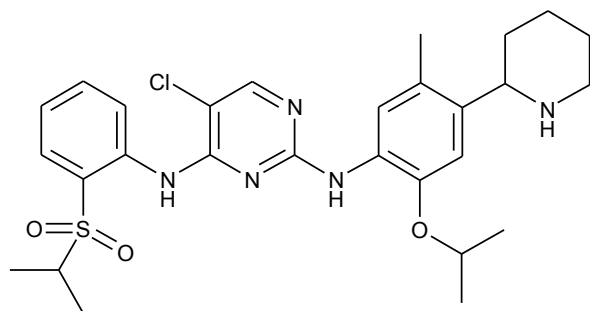
4. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи, що включає такі як:



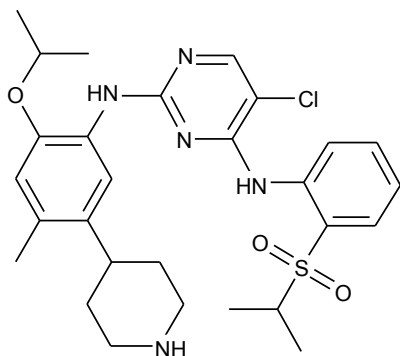
(S)-5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-2-іл)феніл)-N4-(2-ізопропілсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін;



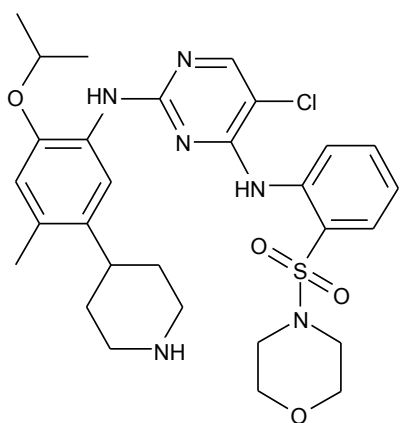
(R)-5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-2-іл)феніл)-N4-(2-ізопропілсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін;



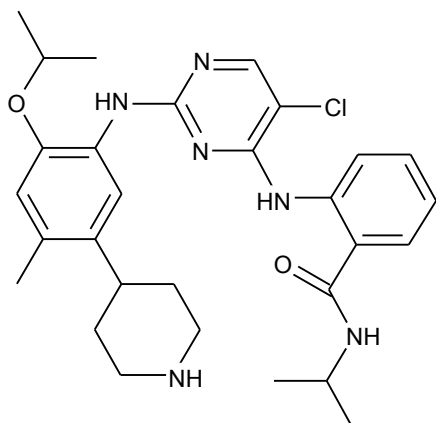
5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-2-іл)феніл)-N4-(2-ізопропілсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін;



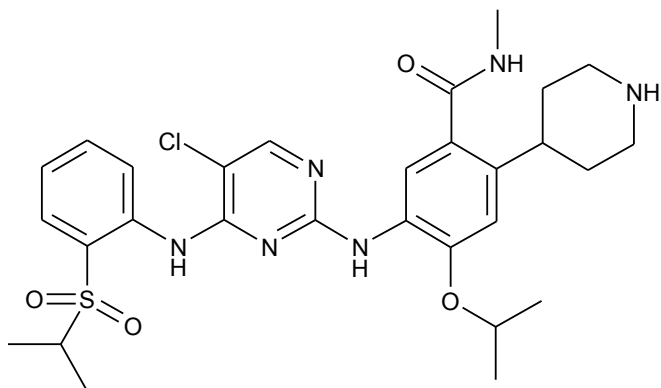
5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-ізопропілсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін;



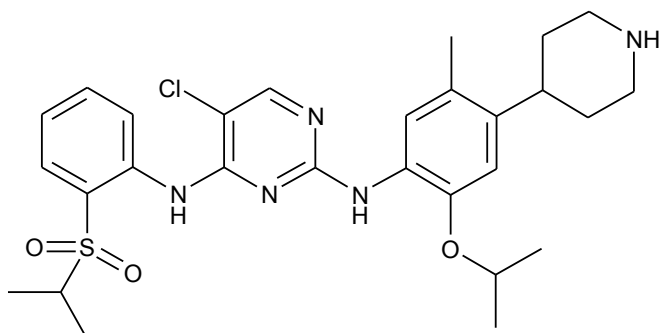
5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(морфоліносульфонамідо)феніл)піримідин-2,4-діамін;



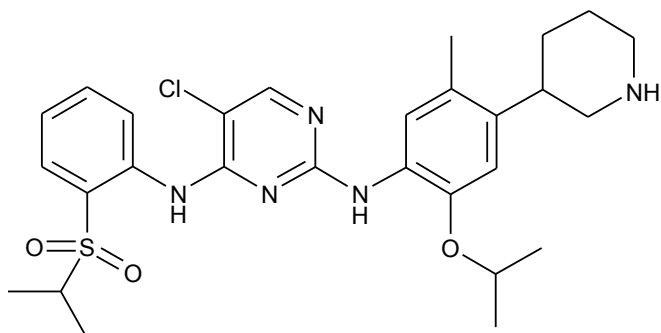
2-(2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(піперидин-4-іл)феніламіно)-5-хлорпіримідин-4-іламіно)-N-ізопропілбензамід;



5-(4-(2-(ізопропілсульфоніл)феніламіно)-5-хлорпіримідин-2-іламіно)-4-ізопропокси-N-метил-2-(піперидин-4-іл)бензамід;



5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін та



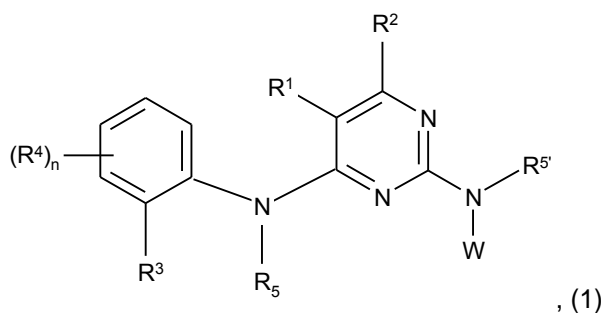
5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-3-іл)феніл)-N4-(2-ізопропілсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін

або її фармацевтично прийнятні солі.

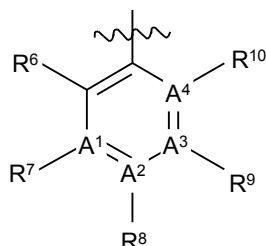
5. Сполука за п. 1, де сполука являє собою 5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-піримідин-2,4-діамін або її фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука за п. 1, де сполука являє собою 2-(2-(2-ізопропокси-4-метил-5-(піперидин-4-іл)феніламіно)-5-хлорпіримідин-4-іламіно)-N-ізопропілбензамід або її фармацевтично прийнятні солі.

7. Сполука, що має Формулу (1):



або її фармацевтично прийнятні солі,  
у якій



W являє собою

5 A<sup>1</sup> та A<sup>4</sup> незалежно являють собою C;

кожен з A<sup>2</sup> та A<sup>3</sup> являє собою C;

R<sup>1</sup> являє собою атом галогену або C<sub>1-6</sub>алкіл;

R<sup>2</sup> являє собою H;

10 R<sup>3</sup> являє собою (CR<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SO<sub>2</sub>NRR<sup>12</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CO<sub>1-2</sub>R<sup>12</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CONRR<sup>12</sup>,

CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> або ціаногрупу;

R<sup>4</sup> являє собою H, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл або C<sub>2-6</sub>алкініл, OR<sup>12</sup>, NR(R<sup>12</sup>), галогрупу, нітрогрупу, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>13</sup> або X;

R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>10</sup> являють собою H;

15 R<sup>6</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл або C<sub>2-6</sub>алкініл, OR<sup>12</sup>, NR(R<sup>12</sup>), галогрупу, нітрогрупу, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, (CR<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>13</sup> або X;

R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> незалежно являють собою C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, галогрупу або X; та за умови, що один з R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> являє собою X;

R являє собою H або C<sub>1-6</sub>алкіл;

X являє собою (CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Y;

20 Y являє собою піперидиніл, незаміщений або заміщений за допомогою C<sub>1-6</sub>алкілу, гідроксилC<sub>1-8</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкоксіC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл або 5-12-членне гетероциклічне кільце, що містить N, O та/або S; та де Y приєднаний до A<sup>2</sup> або A<sup>3</sup> або обох через атом вуглецю зазначеного піперидинілу, якщо q в (CR<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Y являє собою 0;

25 R<sup>12</sup> та R<sup>13</sup> незалежно являють собою 3-7-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце або 5-7-членне гетероциклічне кільце, що включає N, O та/або S; арил або гетероарил; або R<sup>12</sup> являє собою H, C<sub>1-6</sub>алкіл;

p приймає значення 0-4; та

n та q приймають значення 0.

30 8. Сполука за п. 7, у якій R<sup>3</sup> являє собою SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NRR<sup>12</sup>, CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONRR<sup>12</sup>, CO<sub>1-2</sub>R<sup>12</sup> або ціаногрупу; та

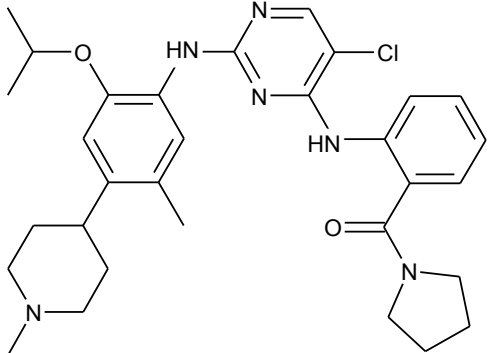
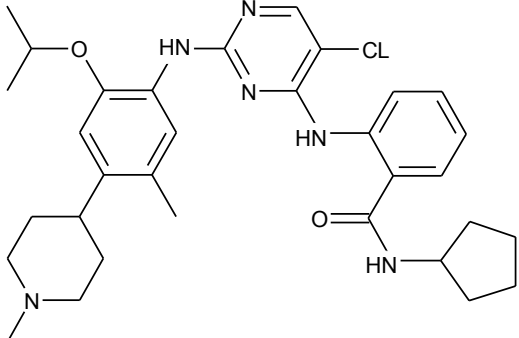
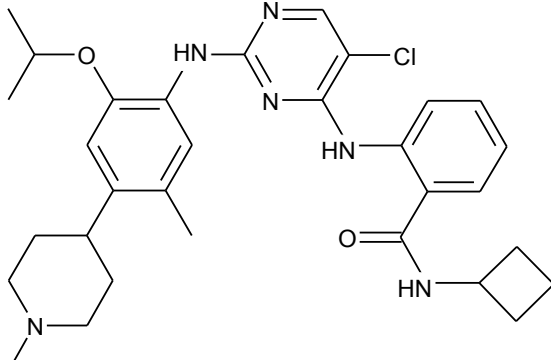
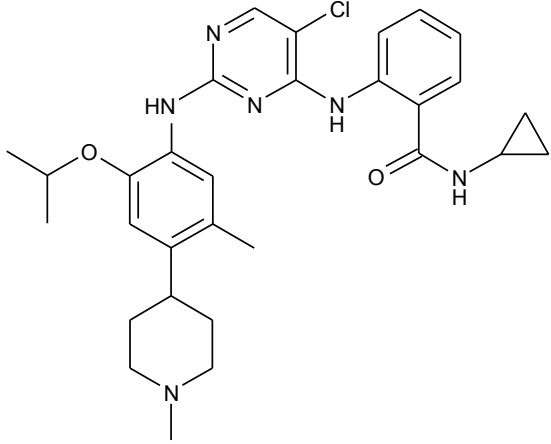
R<sup>12</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, C<sub>3-7</sub>циклоалкеніл, піролідиніл, піперазиніл, піперидиніл або морфолініл.

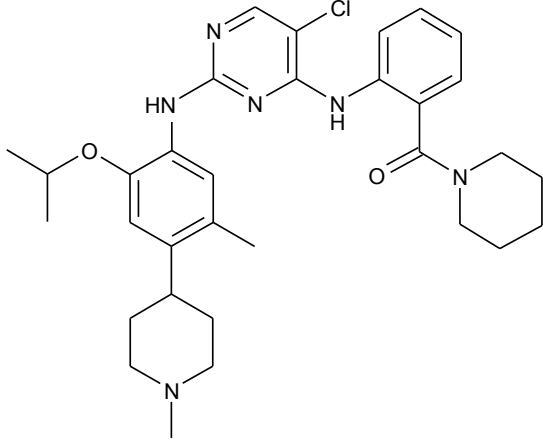
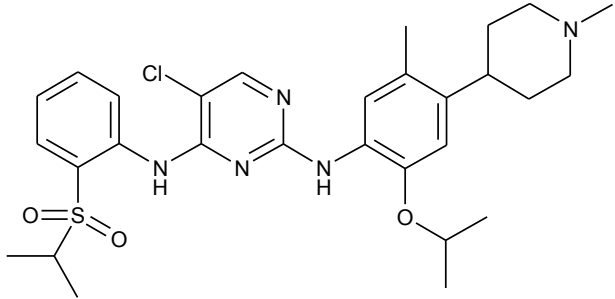
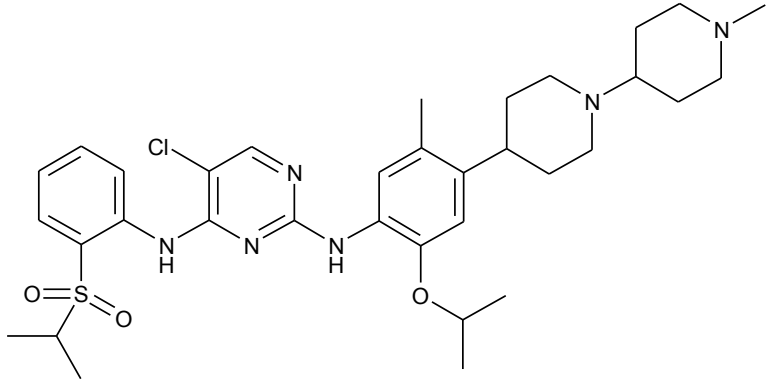
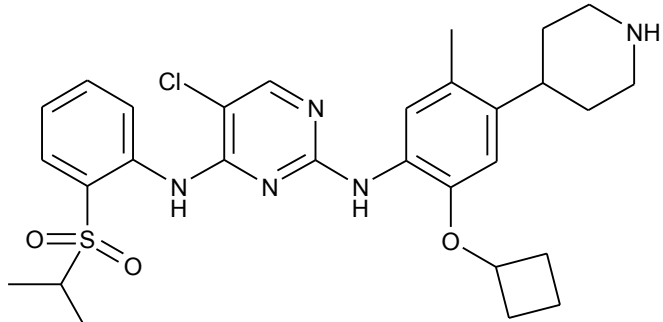
9. Сполука за п. 7, у якій R<sup>6</sup> являє собою галогрупу або OR<sup>12</sup>, де R<sup>12</sup> являє собою C<sub>1-6</sub>алкіл.

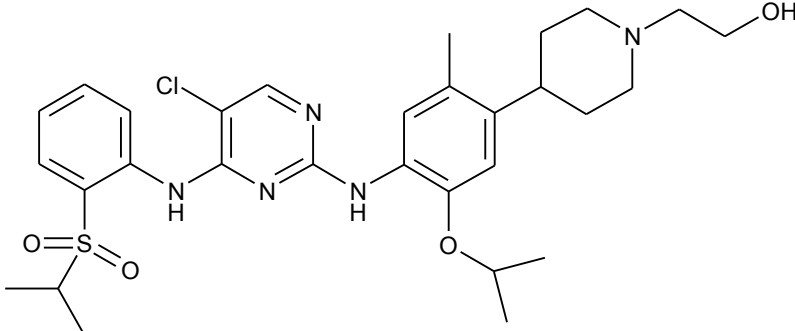
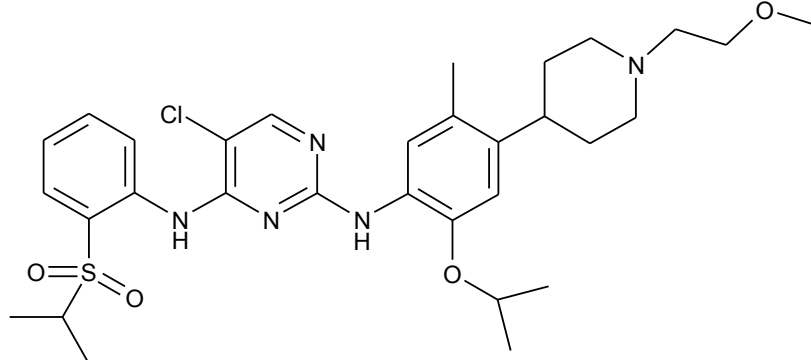
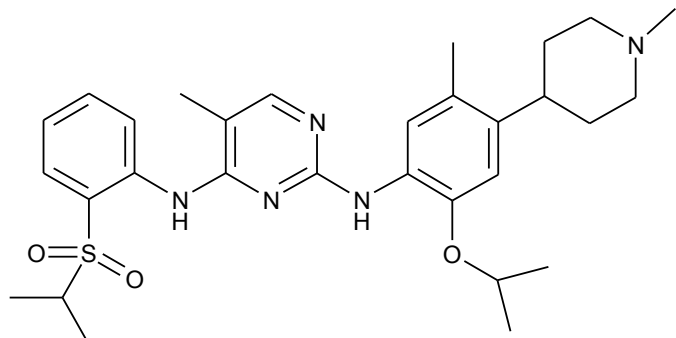
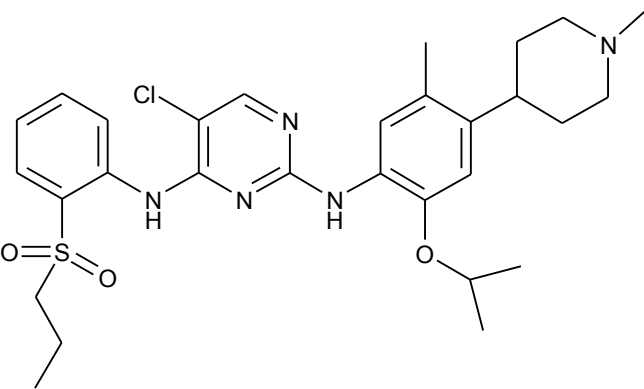
10. Сполука за п. 7, яка вибрана з групи, що включає такі як:

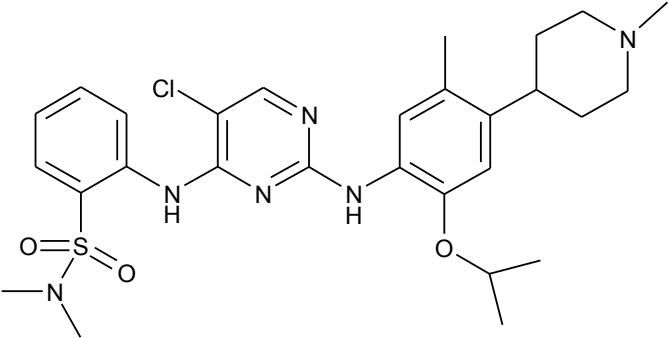
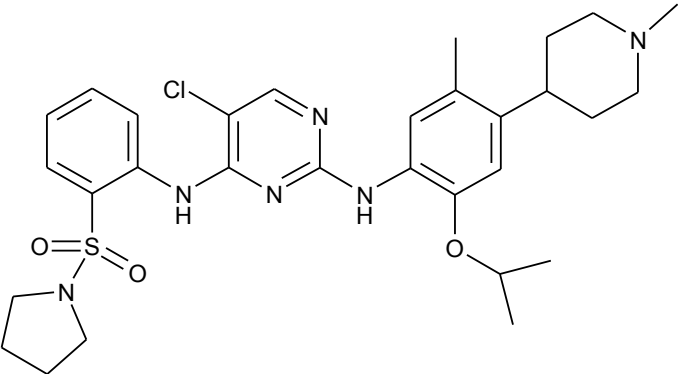
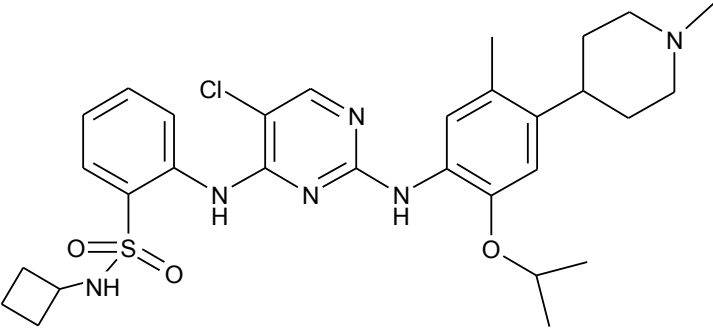
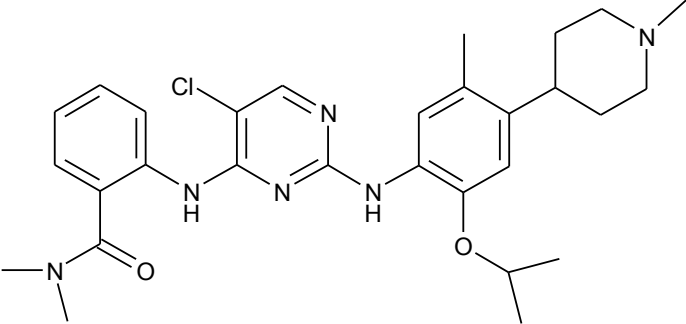
35

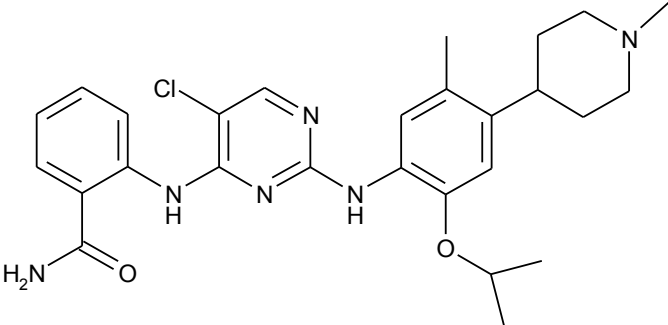
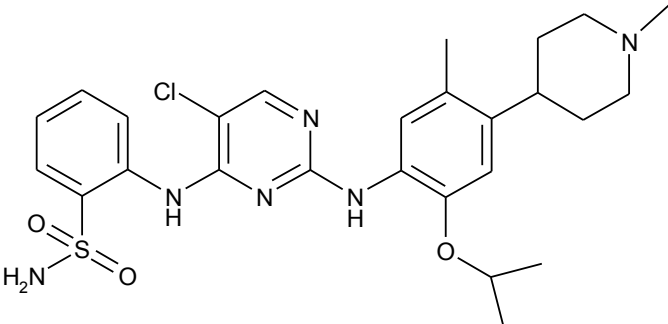
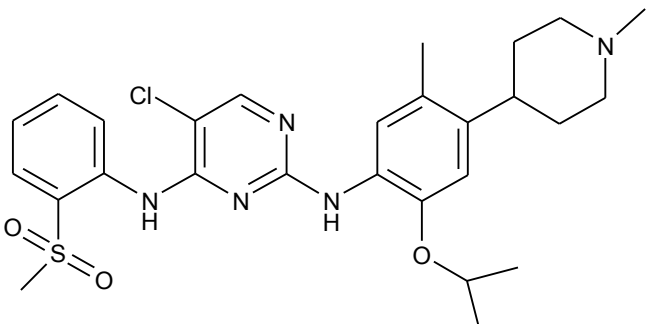
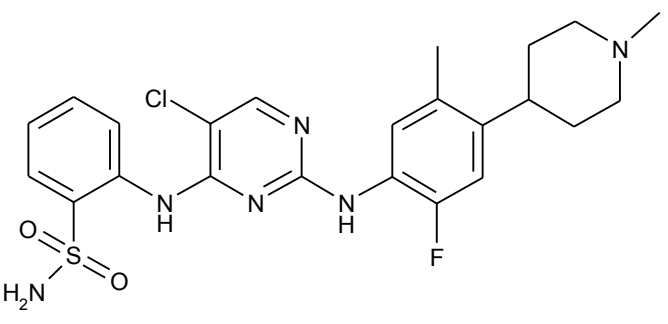


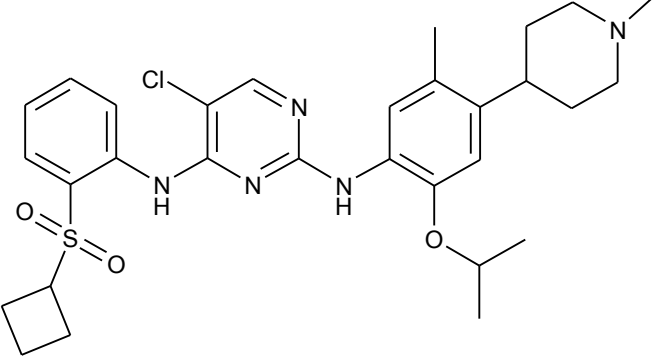
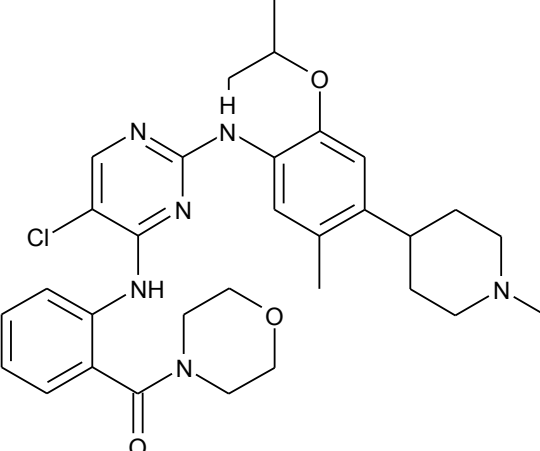
1	 <p>(2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)феніл)(піролідин-1-іл)метанон</p>
2	 <p>2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N-циклопентилбензамід</p>
7	 <p>2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N-циклобутилбензамід</p>
13	 <p>2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N-циклопропілбензамід</p>

14	 <p>(2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)феніл)(піперидин-1-іл)метанон</p>
67	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-[2-(пропан-2-сульфоніл)феніл]-піримідин-2,4-діамін</p>
69	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-(1-метилпіперидин-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>
71	 <p>5-хлор-N2-(2-циклобутокс-5-метил-4-(піперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>

72	 <p>2-[4-(4-{5-хлор-4-[2-(пропан-2-сульфоніл)-феніламіно]-піримідин-2-іламіно}-5-ізопропокси-2-метилфеніл)-піперидин-1-іл]-етанол</p>
73	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-4-(1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл)-5-метилфеніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>
74	 <p>N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(ізопропілсульфоніл)феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін</p>
75	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(пропілсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>

76	 <p>2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)-N,N-диметилбензолсульфонамід</p>
77	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(піролідин-1-ілсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>
78	 <p>5-хлор-N4-(2-(циклобутиламіносульфоніл)феніл)-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>
79	 <p>2-(2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)-5-хлорпіримідин-4-іламіно)-N,N-диметилбензамід</p>

80	 <p>2-(2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)-5-хлорпіримідин-4-іламіно)бензамід</p>
81	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(аміносульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>
82	 <p>5-хлор-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(метилсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>
83	 <p>5-хлор-N2-(2-фтор-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N4-(2-(аміносульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>

84	 <p>5-хлор-N4-(2-(циклобутилсульфоніл)феніл)-N2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін</p>
132	 <p>(2-(5-хлор-2-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)феніл)(морфоліно)метанон</p>

або її фармацевтично прийнятні солі.

11. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-10 та фармацевтично прийнятний носій.

5 12. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятні солі для застосування у способі інгібування кінази анапластичної лімфоми.

13. Комбінація, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятні солі та хімотерапевтичний агент.

10 14. Комбінація за п. 13 для лікування клітинного проліферативного розладу, де клітинний проліферативний розлад являє собою лімфому, остеосаркому, меланому або пухлину молочної залози, нирки, передміхурової залози, колоректальної області, щитовидної залози, яєчника, підшлункової залози, нервових клітин, легені, матки або шлунково-кишкового тракту, недрібноклітинний рак легені або нейробластоми.

15 15. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтичної композиції для виробництва лікарського засобу для лікування стану, опосередкованого кіназою анапластичної лімфоми, та необов'язково у комбінації з другим терапевтичним агентом, де зазначений стан являє собою аутоімунну хворобу, реакцію "трансплантат проти хазяїна", інфекційну хворобу або клітинний проліферативний розлад.

20 16. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтичної композиції для виробництва лікарського засобу для лікування клітинного проліферативного розладу та необов'язково у комбінації з другим терапевтичним агентом, де зазначений клітинний проліферативний розлад являє собою лімфому, остеосаркому, меланому або пухлину молочної залози, нирки, передміхурової залози, колоректальної області, щитовидної залози, яєчника, підшлункової залози, нервових клітин, легені, матки або шлунково-кишкового тракту, недрібноклітинний рак легені або нейробластоми.

25 17. Застосування за п. 16, у якому зазначений клітинний проліферативний розлад являє собою недрібноклітинний рак легені.

18. Застосування за п. 16, у якому зазначений клітинний проліферативний розлад являє собою нейробласту.

19. Застосування за п. 16, у якому зазначений другий терапевтичний агент являє собою хіміотерапевтичний агент.

5

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601