



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 109412

(13) C2

(51) МПК

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 239/49 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

C07D 207/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 03128	(72) Винахідник(и):	Као Жон Жиангуо (US), Худ Джон (US), Лохс Ден (US), Мак Чі Чінг (US), Мак Ферсон Ендрю (US), Норона Гленн (US), Петек Вед (US), Ренік Джоел (US), Солл Річард М. (US), Зенг Бінкі (US)
(22) Дата подання заявки:	26.10.2006	(73) Власник(и):	ТАРГЕДЖЕН, ІНК., 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807 (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.08.2015	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/732,629, 61/838,003	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 6838464 B2 (PEASE et al.), 04.01.2005 WO 2006/101977 A2 (TARGEEN INC [US]; CAO JIANGUO [US]; SOLL RICHARD M [US]; NORONHA GLEN), 28.09.2006 US 2003/134838 A1 (BORNEMANN KLAUS [DE] ET AL.), 17.07.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	01.11.2005, 15.08.2006		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.09.2012, Бюл.№ 18		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.08.2015, Бюл.№ 16		
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	, a200807479, 26.10.2006		

(54) 5-МЕТИЛ-N²-[4-(4-МЕТИЛПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ФЕНІЛ]-ПРИМІДИН-2,4-ДІАМІН ТА ЙОГО
ЗАСТОСУВАННЯ В СПОСІБІ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

Винаходом запропоновані біарилметапиримідинові сполуки, які мають загальну структуру (A) і є здатними інгібувати кінази, що є членами Як-кіназного сімейства, а також інші специфічні рецепторні та нерецепторні кінази.

UA 109412 C2

Даний винахід стосується інгібіторів протеїнтирозинкіназ, фармацевтично прийнятних складів, що містять такі інгібітори, а також способів застосування цих складів у лікуванні різноманітних розладів. Зокрема, винахід стосується інгібіторів JAK-сімейства протеїнтирозинкіназ.

Протеїнкіназами є сімейства ферментів, що каталізують фосфорилування специфічних залишків у білках. Взагалі вони поділяються на тирозин- і серин/треонінкінази. Невідповідна кіназна активність, що виникає внаслідок мутації, надекспресії або невідповідної регуляції, розрегуляції чи припинення регуляції, а також внаслідок надмірного або недостатнього продукування факторів росту або цитокінів, залучалася до пояснення механізмів багатьох хвороб, включаючи рак, серцево-судинні хвороби, алергії, астму та інші респіраторні хвороби, автоімунні хвороби, запальні хвороби, хвороби кісток, розлади обміну речовин і неврологічні та нейродегенеративні розлади, такі як хвороба Альцгеймера. Невідповідна кіназна активність ініціює найрізноманітніші біологічні клітинні реакції, що стосуються росту клітин, їх диференціації, виживання, апоптозу, мітогенезу, регулювання клітинного циклу та рухомості клітин, залучених до вищезгаданих і споріднених з ними хвороб.

Таким чином, протеїнкінази утворюють собою важливий клас ферментів-мішеней для терапевтичного втручання. Зокрема, JAK-сімейство клітинних протеїнтирозинкіназ (Jak1, Jak2, Jak3 і Tyk2) відіграє центральну роль у передачі сигналів цитокінів (Kisseleva et al., *Gene*, 2002, 285, 1; Yamaoka et al., *Genome Biology* 2004, 5, 253)). Після зв'язування з їхніми рецепторами цитокіни активують JAK-кінази, які внаслідок цього фосфорилують цитокіновий рецептор, створюючи таким чином сайти причалювання для сигнальних молекул, а саме для членів сімейства сигнальних трансдукторів та активаторів транскрипції (STAT: signal transducer and activator of transcription), які кінець кінцем ведуть до експресії генів. Є відомими численні цитокіни, що активують кінази JAK-сімейства. До цих цитокінів належать IFN-сімейство (IFN- α / β / ω /лімітин (Limitin), IPN- γ , IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), сімейство gp130 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, лептин, IL-12, IL-23), γ C-сімейство (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), сімейство IL-3 (IL-3, IL-5, GM-CSF), сімейство сигнальних ланцюгів (EPO, GH, PRL, TPO), рецепторні тирозинкінази (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) і G-протеїн-зв'язані рецептори (AT1).

До недавніх пір терапевтичний потенціал інгібіторів JAK-кіназ фокусувався на хворобах, що зачіпляють різноманітні патології імунної системи. Це були atopія (алергічна астма, atopічний дерматит, алергічний риніт), клітинно-опосередкована гіперчутливість (алергічний контактний дерматит, алергічний пневмоніт), ревматичні хвороби (системний червоний вовчак (SLE: systemic lupus erythematosus), ревматоїдний артрит, ювенільний артрит, синдром Шегрена, склеродермія, поліміозит, анкілозивний спондилоартрит, псоріатичний артрит), трансплантація (відторгнення трансплантата, реакція "трансплантат проти носія"), вірусні хвороби (вірус Епштейна-Бара, гепатит B, гепатит C, ВІЛ, вірус людського Т-клітинного лейкозу HTLV1, вірус Вайцела-Зостера (Vaicella-Zoster), вірус людської папіломи), рак (лейкемія, лімфома), серцево-судинні хвороби (серцева гіпертрофія, атеросклероз та артеріосклероз), нейродегенеративні хвороби (мотонейронна хвороба), харчова алергія, запальна хвороба кишечника, хвороба Крона, запалення шкіри та імунна супресія, викликана твердими пухлинами. До сьогоdnішнього дня найбільші зусилля спрямовувалися на інгібування JAK3 з метою імуносупресії, наприклад, для трансплантації органів і приживлюваності алотрансплантатів, див. огляд (Bone et al., *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2003, 4(11), 1297).

І ось зовсім недавно було виявлено два значних свідчення про роль сигнального шляху EPO-JAK2 у мієлопроліферативних розладах і проліферативній діабетичній ретинопатії. По-перше, набуття функції, з'явилося повідомлення про те, що соматична (набута) мутація МК2-кінази (V617F) є причинним фактором у низці "типових" мієлопроліферативних розладів, включаючи еритремію, есенціальну тромбоцитемію та мєлофіброз з мєлоїдною метаплазією, і що ця мутація спостерігалася у пацієнтів з "атиповими" мієлопроліферативними розладами або з мєлодиспластичним синдромом, див. огляд (Tefferi and Gilliland, *Cell Cycle* 2005, 4(8), e61; Pesu et. al. *Molecular Interventions* 2005, 5(4), 211). Крім того, було знайдено, що (а) мутація V617F JAK2 асоціювалася з конститутивною фосфорилляцією JAK2-кінази та її правосторонніх ефекторів, а також з індукцією гіперчутливості до еритропоєтину в експериментах на клітинах, (b) V617F JAK2-індуковані сигнали проліферації клітин інгібувалися низькомолекулярними інгібіторами JAK2-кінази, і (c) мишачий кістковий мозок, трансдукований ретровірусом, що містив V617F JAK2, індукував еритроцитоз у трансплантованих мишей.

Крім того, нещодавно було знайдено, що мутації в EPO-R також підтримують JAK-шлях конститутивно активованим, призводячи до мєлопроліферативних розладів.

По-друге, було виявлено, що EPO є потужним ангіогенним фактором у проліферативній діабетичній ретинопатії, головній причині втрат зору у хворих на діабет людей працездатного віку, див., наприклад, (Aiello, New England Journal of Medicine, 2005, 353 (8), 839; Watanabe et al. New England Journal of Medicine 2005 353 (8), 782).

Крім того, Ватанабе (Watanabe, див. вище) у своїх дослідженнях показав, що: (а) рівні внутрішньоочного EPO і VEGF (фактор росту судинного ендотелію - інший добре відомий ангіогенний фактор у проліферативній діабетичній ретинопатії) були значно вищими у людей, що мали проліферативну діабетичну ретинопатію, ніж у тих, що мали неактивний стан хвороби, та у контрольних осіб, які не мали діабету; (b) рівні EPO і VEGF близько не корелювали; (c) рівні EPO корелювали більше з наявністю проліферативної діабетичної ретинопатії, ніж рівні VEGF; (d) EPO стимулював ріст та внутрішньоклітинну передачу сигналів у клітинах ретинального ендотелію; і (e) інгібітори як EPO, так і VEGF, знижували викликану гіпоксією ретинальну неоваскуляризацію у піддослідних гризунів.

Нещодавно було показано, що мутації в EPO рецепторі також можуть впливати на передачу сигналів, що стосуються JAK-шляху, і що це може залучатися до лікування хворих станів, при яких JAK-сигнальна трансдукція відіграє в клітинному циклі важливу роль.

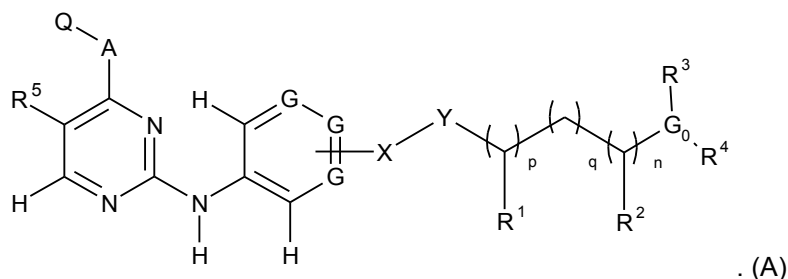
Можна згадати про ще одну особливість інгібіторів JAK-шляху. Було показано, що JAK-шлях може залучатися до виживання і проліферації клітин. Наприклад, існує свідчення того, що у клітин, які мають позитивну пробу на філадельфійську хромосому, що призводить до хронічної мієлогенної лейкемії (CML), JAK-шлях є залученим до конститутивної активації. Таким чином, застосування інгібітора JAK-кінази може бути корисним у випадках CML, у котрих філадельфійська хромосома продемонструвала свою здатність продукувати гібрид Bcr-Abl і отже підтримувати клітини конститутивно активними.

Більш виразним є те, що у випадках мутацій стійкості, які виникають за рахунок специфічних інгібіторів до BCR-ABL, як це має місце у сторожовій мутації T3151 або у будь-якій іншій мутації, існує можливість за допомогою JAK-шляху використовувати інгібітор JAK-кінази за рахунок шляху, використовуваного BCR-ABL-мутантом (як у випадку мутації BCR-ABL(T3151)). Таким чином, інгібітори JAK можуть застосовуватися в лікуванні пацієнтів з резистентністю до відомих методів терапії, де безпосередньою мішенню є BCR-ABL, а стійкість до лікарських засобів виявляється у переважній кількості (50-90 %) пацієнтів, у котрих традиційні терапевтичні засоби не мають успіху.

Інгібітори JAK можуть бути ефективними також при застосуванні їх до інших мієлоїдних хворих станів як при розладах крові, так і при інших хворих станах з мієлоїдною співпричетністю, а також до інших хворих станів, до котрих прямо чи непрямо залучається JAK-шлях.

Відповідно до вищевикладеного існує потреба в розробках сполук, придатних служити інгібіторами кіназ і, зокрема, JAK-кінази, у випадках неадекватності лікування відомими методами вищеперелічених хвороб, при котрих JAK-сигнальний шлях є розрегульованим або до котрих він прямо чи непрямо залучається.

В одному із варіантів здійснення винаходу пропонується сполука, яка має структуру (A):



Відповідно до іншого варіанта здійснення винаходу пропонується спосіб лікування розладу, пов'язаного з розвитком кровоносних судин, який включає у себе введення пацієнту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки, яка має структуру (A), або її фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів, поліморфів, кристалічних форм, N-оксидів, та індивідуальних енантіомерів і діастереомерів.

Відповідно до інших варіантів здійснення винаходу пропонуються фармацевтичні складки і вироби, які містять принаймні одну сполуку, що має структуру (A), або її фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, кристалічні форми чи індивідуальні діастереомери.

А Терміни і визначення

Нижче подані визначення використовуваних в даній заявці термінів, які в цілому є узгодженими з термінологією, рекомендованою Міжнародним союзом з теоретичної та Прикладної хімії (IUPAC).

Термін "гетероатом" означає будь-який атом, відмінний від вуглецю, наприклад, N, O, S.

5 Термін "ароматичний" означає циклічно сполучену молекулярну субстанцію, стабільність якої завдяки делокалізації є значно більшою, ніж у гіпотетичної локалізованої структури, якою є, наприклад, структура Кекуле (Kekulé).

Термін "гетероциклічний" при його використанні як ознаки ароматичного кільця застосовується до ароматичних кілець, які містять принаймні один гетероатом, визначення
10 якому дано вище.

Термін "гетероциклічний" при його використанні не як ознаки ароматичного кільця застосовується до циклічних (тобто таких, що містять кільця) груп, відмінних від ароматичних груп, де циклічна група утворюється із атомів вуглецю в кількості від 3 до приблизно 14 і принаймні одного гетероатома, визначення якому дано вище.

15 Термін "заміщений гетероциклічний" у застосуванні як до ароматичних, так і до неароматичних, структур служить ознакою для гетероциклічних груп, які мають, крім того, один чи більше замісників, визначення яким дані нижче.

Термін "алкіл" означає одновалентну вуглеводневу групу з прямолінійним або розгалуженим ланцюгом, яка має від одного до приблизно 12 атомів вуглецю, тобто, наприклад: метил, етил,
20 n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, трет-бутил, n-пентил (відомий також під назвою n-аміл), n-гексил і т. п. Термін "нижчий алкіл" застосовується до алкільних груп, які мають від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю.

Термін "заміщений алкіл" застосовується до алкільних груп, які мають один чи більше замісників, таких як гідрокси, алкокси, меркапто, циклоалкіл, замінений циклоалкіл,
25 гетероциклічний, замінений гетероциклічний, арил, замінений арил, гетероарил, замінений гетероарил, арилокси, замінений арилокси, галоген, ціано, нітро, аміно, амід, альдегід, ацил, оксіацил, карбоксил, сульфоніл, сульфонамід, сульфуріл і т. п.

Термін "алкеніл" служить назвою для вуглеводневих груп з прямолінійними або розгалуженими ланцюгами, які мають принаймні один подвійний зв'язок типу вуглець-вуглець і
30 приблизно від 2 до 12 атомів вуглецю, а термін "заміщений алкеніл" служить назвою для алкенільних груп, які містять, крім того, один чи більше перелічених вище замісників.

Термін "алкініл" служить назвою для вуглеводневих груп з прямолінійними або розгалуженими ланцюгами, які мають принаймні один потрійний зв'язок типу вуглець-вуглець і
35 приблизно від 2 до 12 атомів вуглецю, а термін "заміщений алкініл" служить назвою для алкінільних груп, які містять, крім того, один чи більше перелічених вище замісників.

Термін "арил" служить назвою для ароматичних груп, які мають приблизно від 5 до 14 атомів вуглецю, а термін "заміщений арил" служить назвою для арильних груп, які містять, крім того, один чи більше перелічених вище замісників.

Термін "гетероарил" служить назвою для ароматичних кілець, у котрих кільцева структура утворена приблизно 3-14 атомами вуглецю і принаймні одним гетероатомом, визначеним вище,
40 а термін "заміщений гетероарил" служить назвою для гетероарильних груп, які містять, крім того, один чи більше перелічених вище замісників.

Термін "алкокси" означає компонент, який описується формулою -O-алкіл, де алкіл є таким, як визначено вище, а термін "заміщений алкокси" означає алкоксигрупу, яка містить, крім того,
45 один чи більше перелічених вище замісників.

Термін "циклоалкіл" служить назвою для алкільних груп, які мають від 3 до приблизно 8 атомів вуглецю, що утворюють кільце, а термін "заміщений циклоалкіл" служить назвою для циклоалкільних груп, які містять, крім того, один чи більше перелічених вище замісників.

Термін "алкіларил" служить назвою для алкілзаміщених арильних груп, а термін "заміщений алкіларил" служить назвою для алкіларильних груп, які містять, крім того, один чи більше
50 перелічених вище замісників.

Термін "арилалкіл" служить назвою для арилзаміщених алкільних груп, а термін "заміщений арилалкіл" служить назвою для арилалкільних груп, які містять, крім того, один чи більше перелічених вище замісників.

55 Термін "арилалкеніл" служить назвою для арилзаміщених алкенільних груп, а термін "заміщений арилалкеніл" служить назвою для арилалкенільних груп, які містять, крім того, один чи більше перелічених вище замісників.

Термін "арилалкініл" служить назвою для арилзаміщених алкінільних груп, а термін "заміщений арилалкініл" служить назвою для арилалкінільних груп, які містять, крім того, один
60 чи більше перелічених вище замісників.

Термін "арилен" служить назвою для двовалентних ароматичних груп, які мають від 5 до приблизно 14 атомів вуглецю, а термін "заміщений арил" служить назвою для ариленових груп, які містять, крім того, один чи більше перелічених вище замісників.

Термін "хімічно зв'язаний" означає хімічну субстанцію, в якій два компоненти утворюють між собою прямий хімічний зв'язок.

Термін "кіназа" означає будь-який фермент, що каталізує приєднання фосфатної групи до білкового залишку; наприклад, серинова і треонінова кінази каталізують приєднання фосфатних груп до серинового і треонінового залишків.

Термін "JAK-кіназа" означає фермент, що є в клітинах в імунній системі і бере участь в клітинному процесі передачі сигналів, у результаті чого відбувається розвиток білих кров'яних тілець.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки або фармацевтичного складу, яка викликає біологічну або медичну реакцію тканини, системи, тварини або людини і яку сподіваються отримати дослідник, ветеринар, лікар-куратор або інший клінічний лікар, а саме, наприклад, відновлення або підтримування васкулостазу чи запобігання аномалії чи втрати, чи васкулостазу; зниження пухлинного навантаження; зниження захворюваності і/або смертності.

Термін "фармацевтично прийнятний" використовується як ознака для носія, розріджувача або ексципієнта, котрі повинні бути сумісними з іншими інгредієнтами препарату і нешкідливими для їх реципієнта.

Термін "введення сполуки" означає лікувальну дію з постачання сполуки згідно з даним винаходом або фармацевтичного складу, що її містить, пацієнту, який потребує такого лікування.

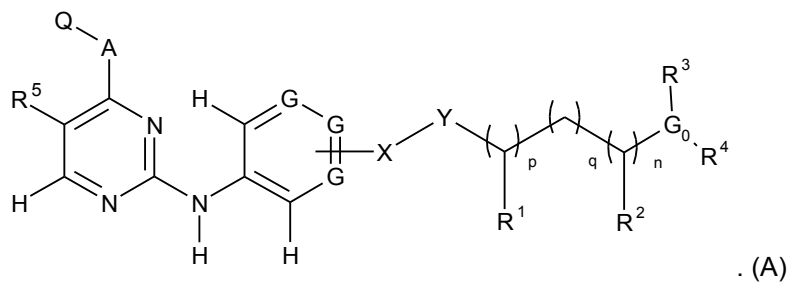
Термін "антитіло" означає інтактну молекулу поліклонального або моноклонального антитіла або його фрагмента, наприклад Fab і F(ab')₂ Fv чи SCA, який є здатним зв'язуватися з епітопною детермінантою.

Термін "васкулостаз" означає підтримування гомеостатичного судинного функціонування, що веде до нормального фізіологічного функціонування.

Термін "васкулостатичні засоби" означає засоби, призначені для створення умов, у котрих васкулостаз урегульовується шляхом запобігання втратам або шляхом відновлення чи підтримування васкулостазу.

В. Варіанти здійснення винаходу

В одному з варіантів здійснення винаходу для лікування різноманітних хвороб, розладів і патологій пропонуються сполуки, які мають структуру (A):



У структурі (A) компонентом X може бути зв'язок, O, C=O, SO₂ або CH₂, а Y може бути зв'язок або NR⁹; або X та Y, взяті разом, можуть утворювати зв'язок. Далі, у структурі (A) компонентами R¹ і R² можуть бути H, C₁-C₆ заміщений або незаміщений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил; або R¹ і R², взяті разом, можуть утворювати зв'язок; або

R¹ і R², взяті разом, можуть утворювати (CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)-NR⁹-(CH₂)_m або (CH₂)_r-O-(CH₂)_m, де індекси p, q, r, n, m незалежно один від одного є цілими числами, які приймають значення від 0 до 6.

Крім того, у структурі (A) компонентом R⁹ може бути H, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ циклоалкіл, C₁-C₆ розгалужений алкіл, C₁-C₆ заміщений алкіл, C₁-C₆ аміноалкіл або C₁-C₆ гідроксіалкіл; G₀ може бути N, O, H або CH за умови, що коли G₀ є N, тоді R³ і R⁴ можуть бути H, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ заміщений або незаміщений гідроксіалкіл або аміноалкіл, C₁-C₆ заміщений або незаміщений розгалужений алкіл, заміщений або незаміщений арил або заміщений чи незаміщений

гетероарил, або R^3 і R^4 , взяті разом, можуть утворювати $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ або $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$.

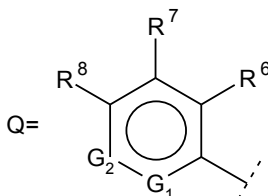
Існують також інші передумови щодо G_0 у структурі (A). Так, коли $G_0 \in N$, тоді R^1 і R^9 , взяті разом, можуть утворювати $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ або $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$; або R^1 і R^4 , взяті разом, можуть утворювати $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ чи $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$; або R^9 і R^4 , взяті разом, можуть утворювати $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ чи $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$; або R^3 і R^4 , взяті разом, можуть утворювати $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ чи $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$.

Якщо у структурі (A) компонентом G_0 є O, то R^3 може бути H, C_1 - C_6 алкіл і C_1 - C_6 заміщений або незаміщений гідроксialкіл або аміноалкіл, заміщений або незаміщений розгалужений алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений гетероцикл, з'єднаний через атом вуглецю або азоту, заміщений або незаміщений арил чи заміщений або незаміщений гетероарил, з'єднаний через атом вуглецю або азоту, без групи R^4 ; R^1 і R^9 , взяті разом, можуть утворювати $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ чи $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$; або R^1 і R^3 , взяті разом, можуть утворювати $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ чи $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$; або R^9 і R^3 , взяті разом, можуть утворювати $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ чи $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$.

Якщо у структурі (A) компонентом G_0 є CH, то R^3 і R^4 можуть бути H, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 заміщений або незаміщений гідроксialкіл чи аміноалкіл, C_1 - C_6 заміщений або незаміщений розгалужений алкіл, заміщений або незаміщений арил, C_1 - C_6 заміщений або незаміщений гетероцикл, з'єднаний через атом вуглецю або азоту, або заміщений чи незаміщений гетероарил, з'єднаний через атом вуглецю або азоту, або R^3 і R^4 , взяті разом, можуть утворювати $(CHR^9)_r-(CHR^9)_m-(CHR^9)_{p_3}$, $(CHR^9)_r-S-(CHR^9)_m$, $(CHR^9)_r-SO-(CHR^9)_m$, $(CHR^9)_r-SO_2-(CHR^9)_m$, $(CHR^9)_r-NR^9-(CHR^9)_m$ чи $(CHR^9)_r-O-(CHR^9)_m$.

Крім того, у структурі (A) компонентом G може бути N або CR_6 , і кожний G є незалежним від іншого G за умови, що не більш, ніж двома групами G може бути N, а також за умови, що в кожному CR_6 кожний R_6 є незалежним від іншого R_6 .

Крім того, у структурі (A) компонентом R^5 є метил, а компонент Q є таким, як показано нижче:

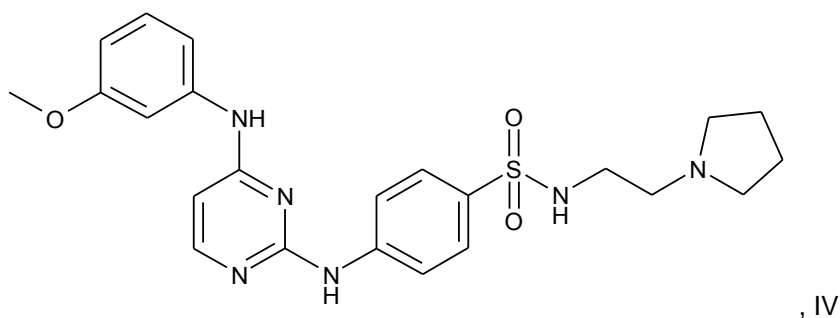
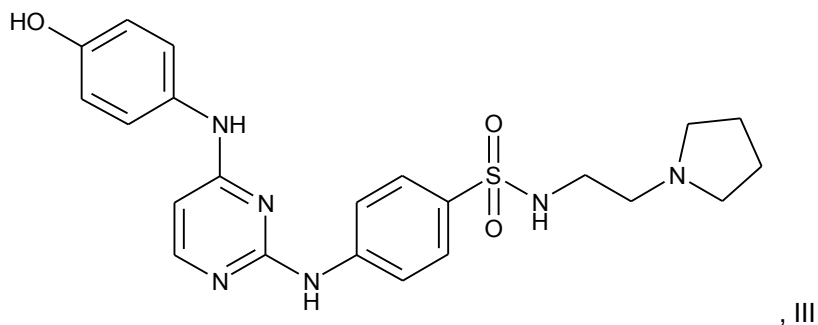
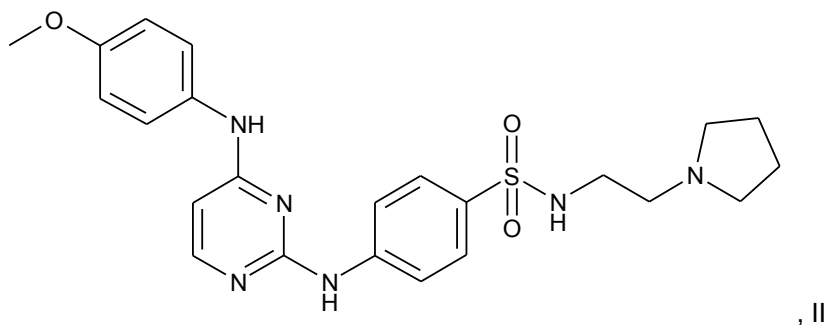
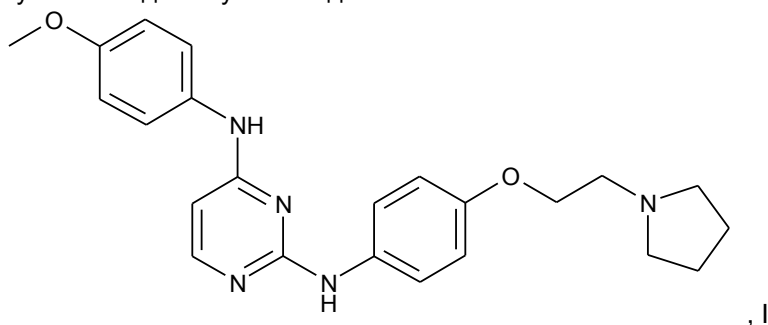


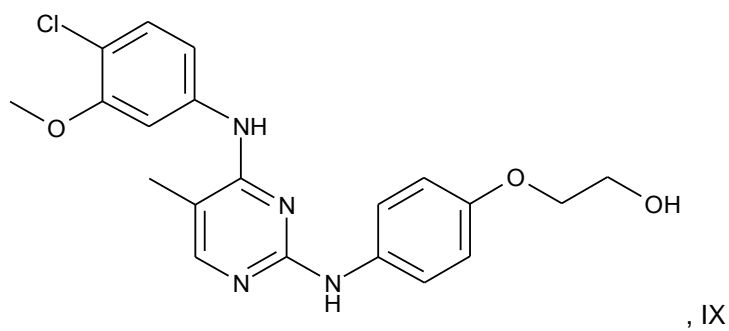
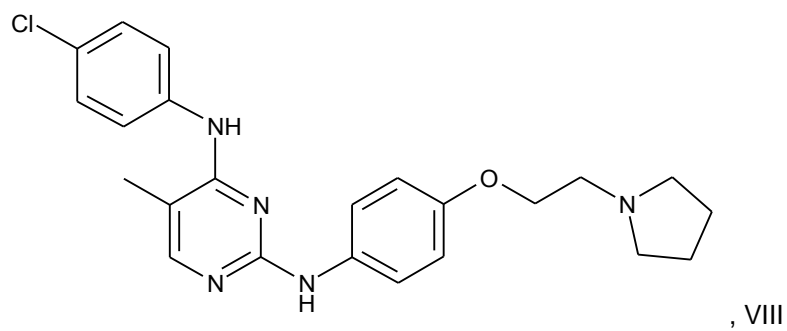
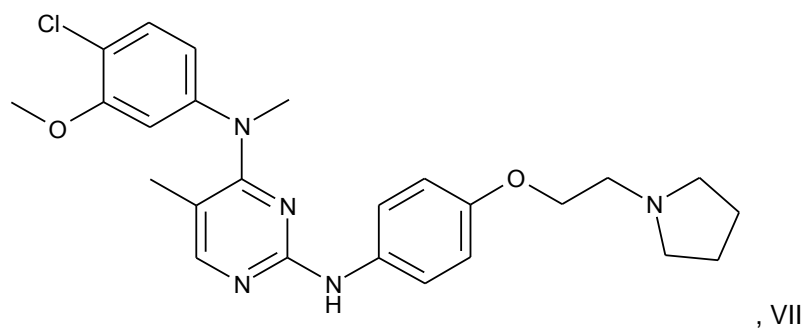
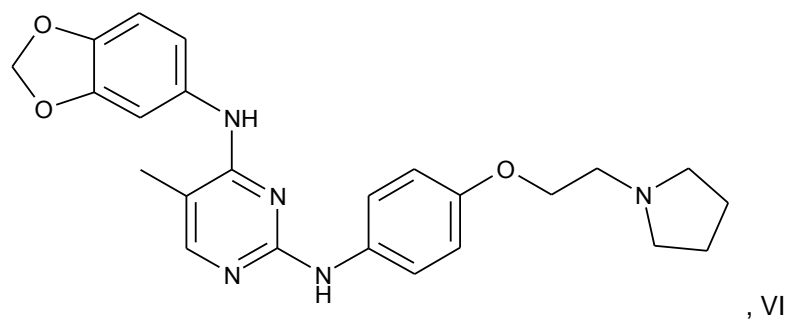
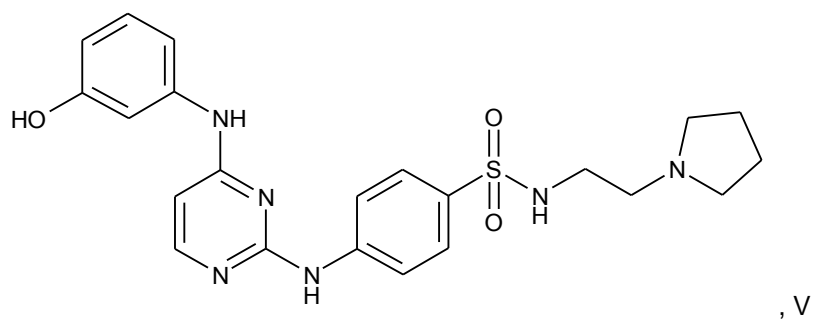
У компоненті Q кожним із R_6 , R^7 , R^8 може бути H, C_1 - C_6 заміщений або незаміщений алкіл, C_1 - C_6 заміщений або незаміщений алкеніл, C_1 - C_6 заміщений або незаміщений алкініл, C_1 - C_6 заміщений або незаміщений гідроксialкіл або аміноалкіл, C_1 - C_6 заміщений або незаміщений розгалужений алкіл, C_1 - C_6 заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений арил, з'єднаний через атом вуглецю або гетероатом, заміщений або незаміщений гетероарил, з'єднаний через атом вуглецю або гетероатом, C_1 - C_6 алкокси, галоген, CF_3 , $-OCF_3$, CHR^3R^4 , SR^3 , SOR^3 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, SO_3R^3 , POR^3 , PO_2R^3 , $PO_2NR^3R^4$, $PO_2CR^3R^4$, PO_3R^3 , NR^3R^4 , NO_2 , CN , OH , $CONR^3R^4$, COR^3 , $COOR^3$, NR^3COR^4 , $NR^3CONR^3R^4$, $OCOR^3R^4$, $CSNR^3R^4$, CSR^3 , $NR^3CSNR^3R^4$, $SCONR^3R^4$, $SCSNR^3R^4$ або $SCSNR^3R^4$; або R_6 і R^7 , взяті разом, чи R^7 і R^8 , взяті разом, чи R_6 і R^8 , взяті разом, можуть утворювати компонент, незалежно вибраний серед будь-якої із таких груп: $-HN-CH=CH-$, $-HN-N=CH-$, $-HN-N=N-$, $-O(CH_2)_nO-$, $-S(CH_2)_nS-$, $-N=CH-S-$, $-CH=N-O-$, $-CHNN-S-$, $-N-CH-O-$, $-C=N-O-$, $-C-N-O-$, $-CH-CH-CH=CH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-O-CH=CH-$ і $-S-CH=CH-$; або R^3 і R^4 , взяті разом, можуть утворювати $(CHR^9)_r-(CHR^9)_m-(CHR^9)_{p_3}$, $(CHR^9)_r-S-(CHR^9)_m$, $(CHR^9)_r-SO-(CHR^9)_m$, $(CHR^9)_r-SO_2-(CHR^9)_m$, $(CHR^9)_r-NR^9-(CHR^9)_m$ або $(CHR^9)_r-O-(CHR^9)_m$.

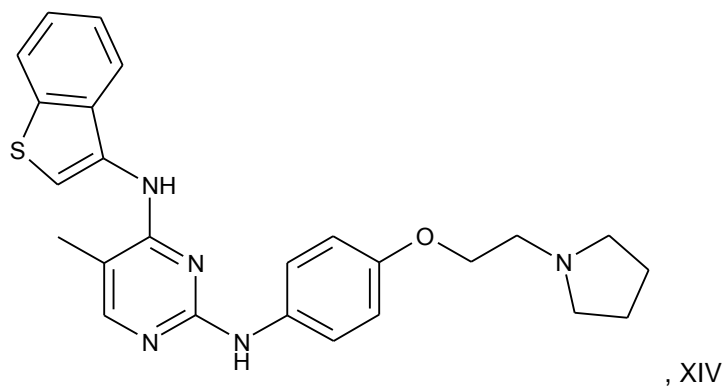
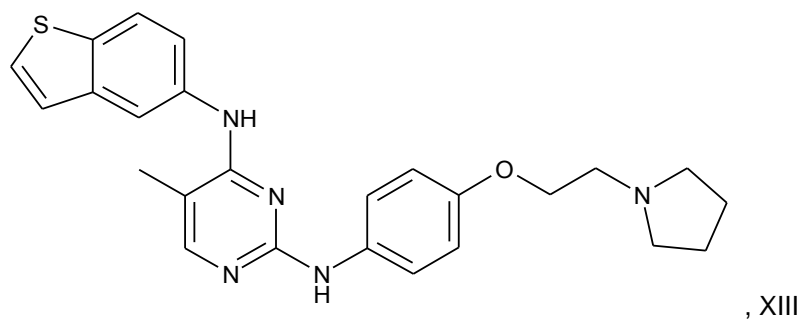
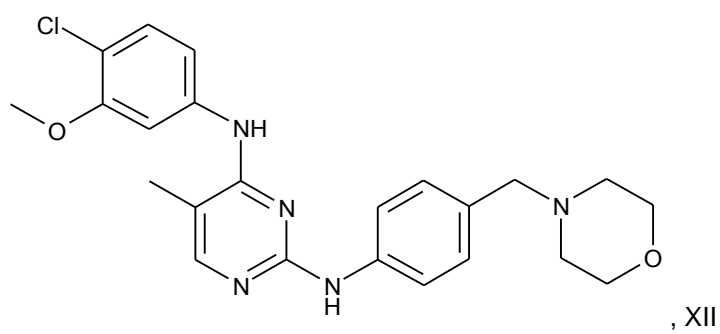
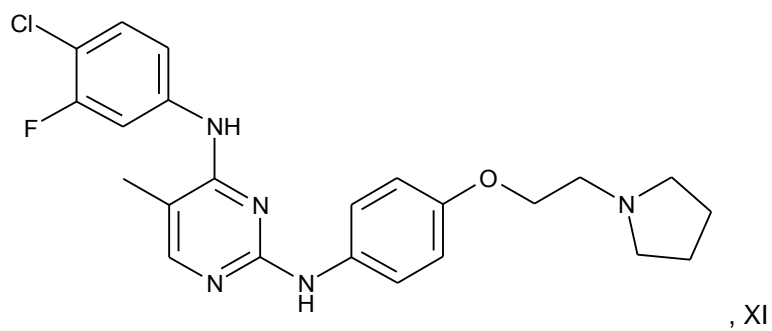
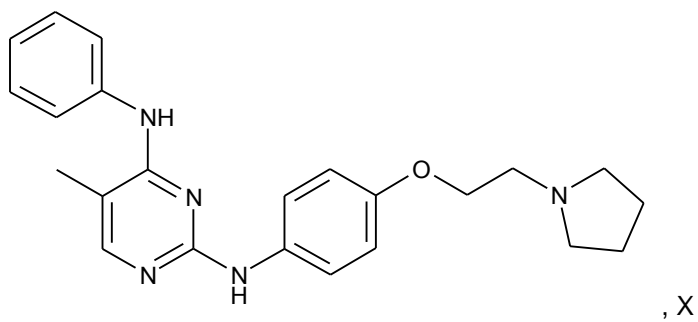
Крім того, у структурі (A), компонентом A може бути O, NR^3 , CR^3R^4 , S, SO або SO_2 ; а в компоненті Q, G_1 може бути CH, N, NH, S або O, компонентом G_2 може CR^7 , N, NH, S або O, причому кожна група R^7 є незалежною від кожної іншої групи R^7 ; і коли G_1 або $G_2 \in NH$, S або O, тоді Q є п'ятичленним гетероароматичним кільцем, необов'язково сконденсованим з шестичленним ароматичним або неароматичним кільцем; і коли d або $G_2 \in N$, тоді Q є

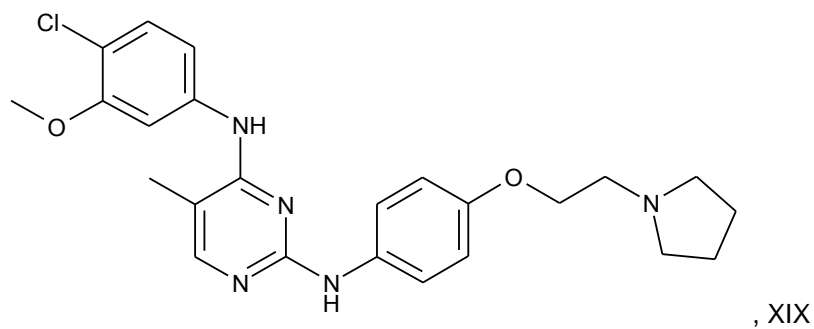
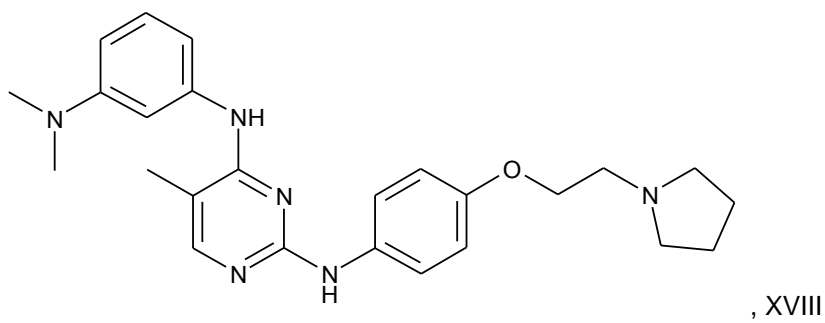
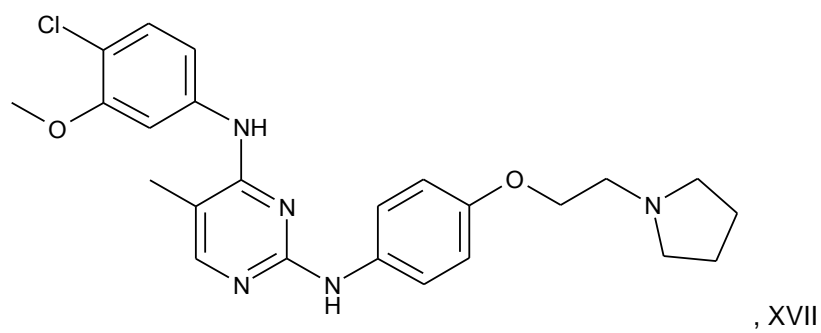
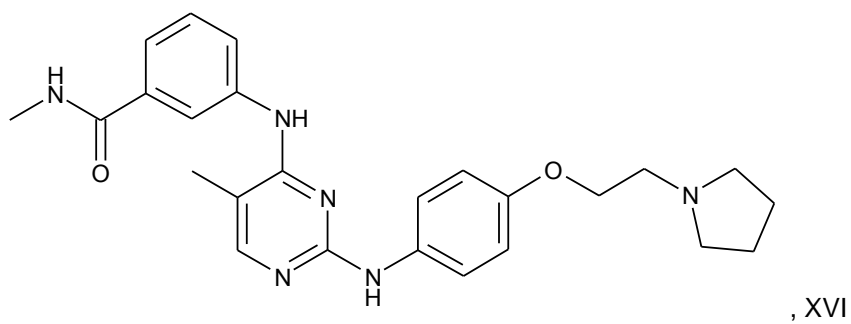
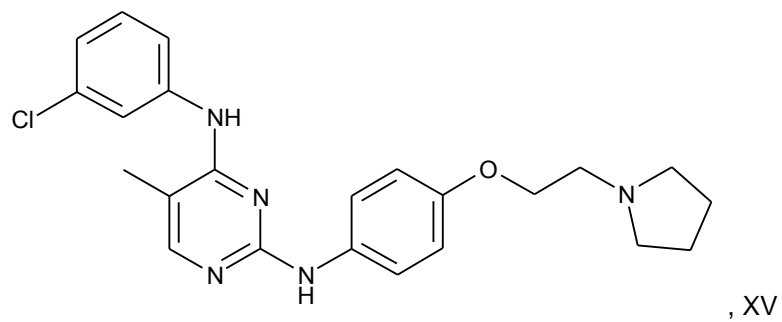
п'ятичленним або шестичленним ароматичним кільцем, необов'язково сконденсованим з шестичленним ароматичним або неароматичним кільцем, за подальшої умови, що X або G₀ включає принаймні один гетероатом включно з X, вибраний серед O, S і N, або G₀ містить принаймні чотири атоми, що не є воднями, включаючи гетероатом, а R³ і R⁴, або R¹ і R⁹, або R¹ і R⁴, або R⁹ і R⁴, взяті разом, можуть утворювати ароматичну, гетероароматичну, циклічну або гетероциклічну кільцеву систему, або в разі наявності нециклічної системи є наявними більше одного гетероатомів, а якщо A є NR₃, то будь-який із R₆, R₇, R₈ або будь-яка їх комбінація незалежно включає принаймні два замісники, що не є воднями, або якщо A є NR₃, то Q утворює сконденсоване кільце із R₆-R₇, або із R₇-R₈.

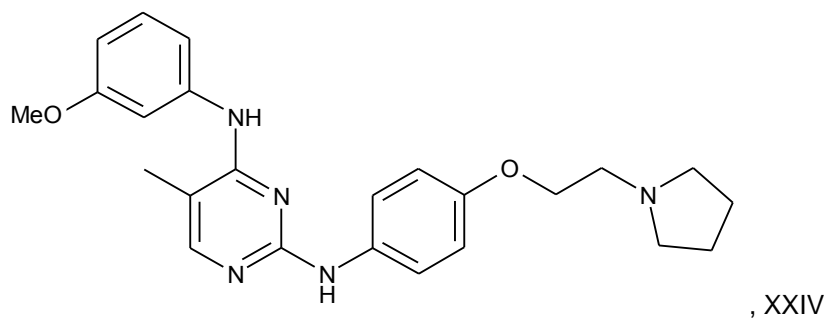
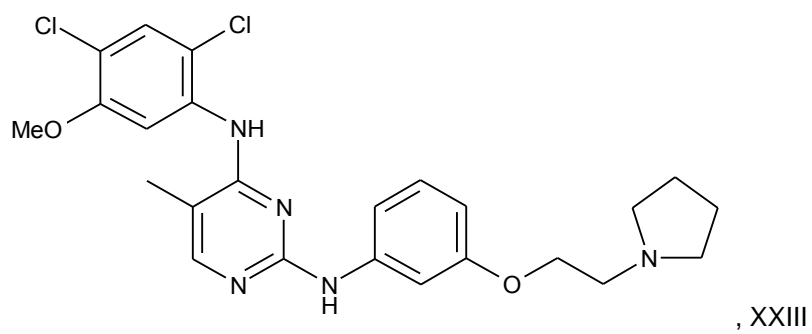
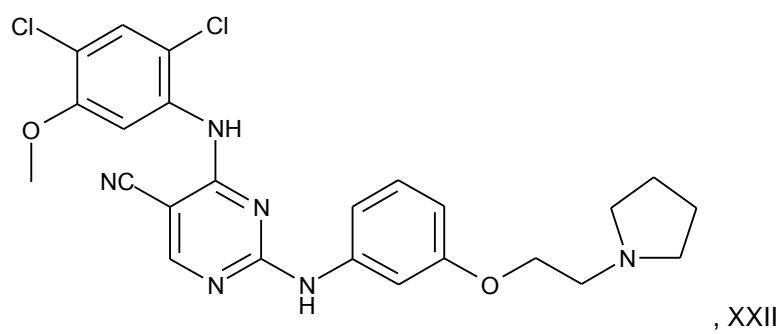
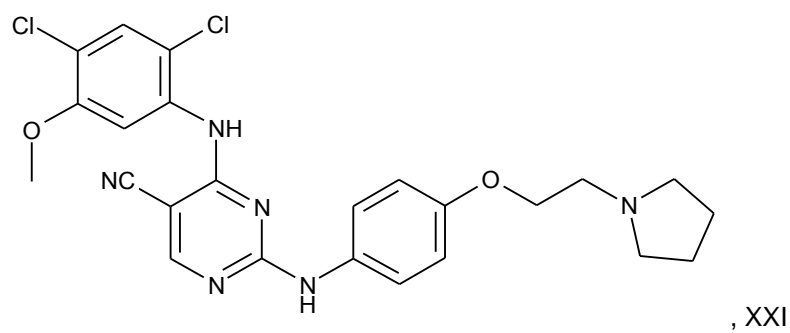
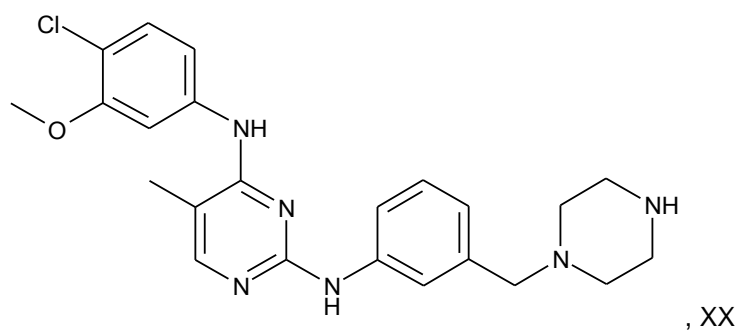
Нижче показані структури деяких типових сполук I-CLXII, що описуються формулою (A) і можуть використовуватися в даному винаході:





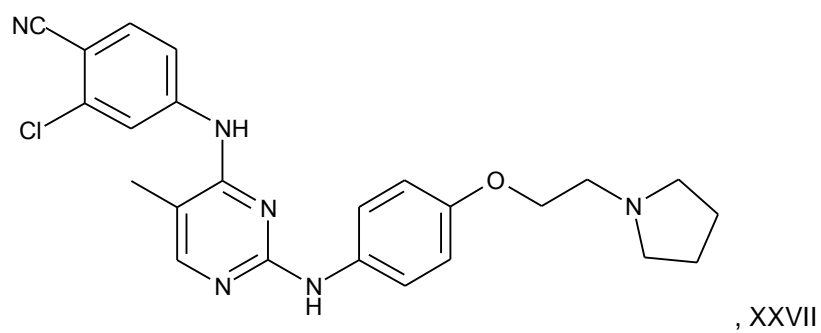
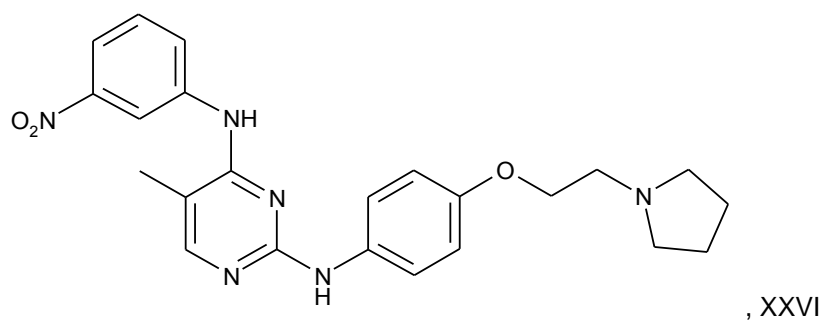
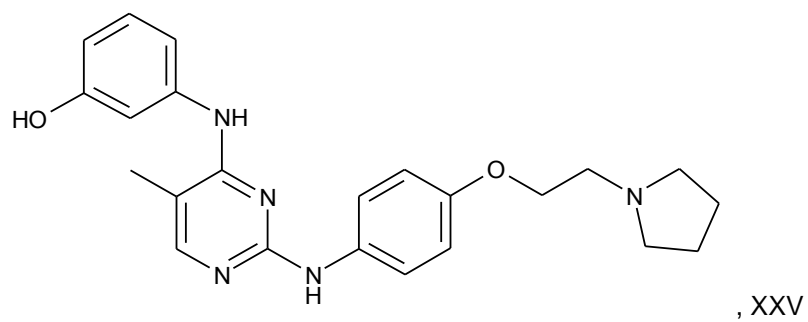




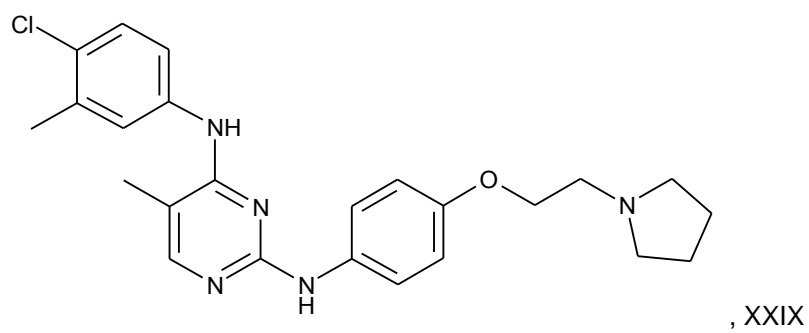
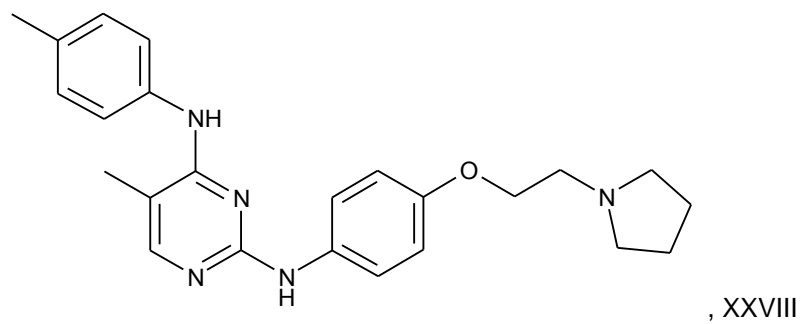


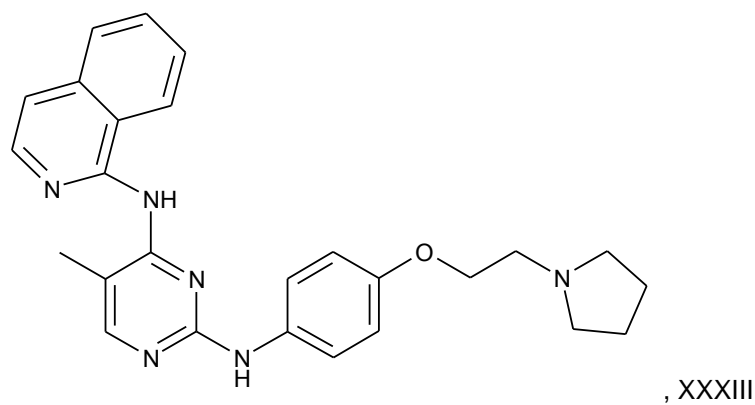
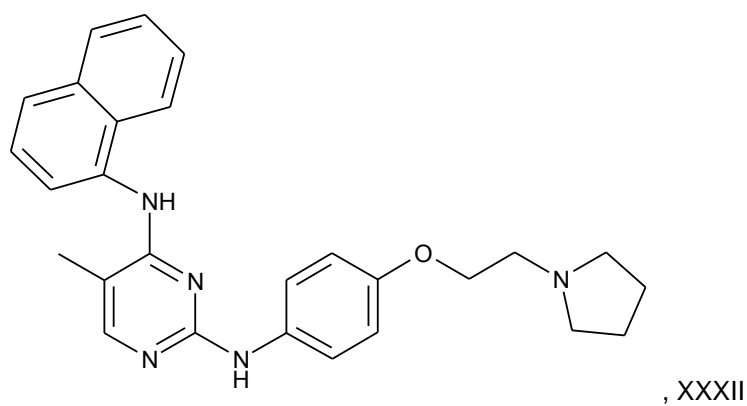
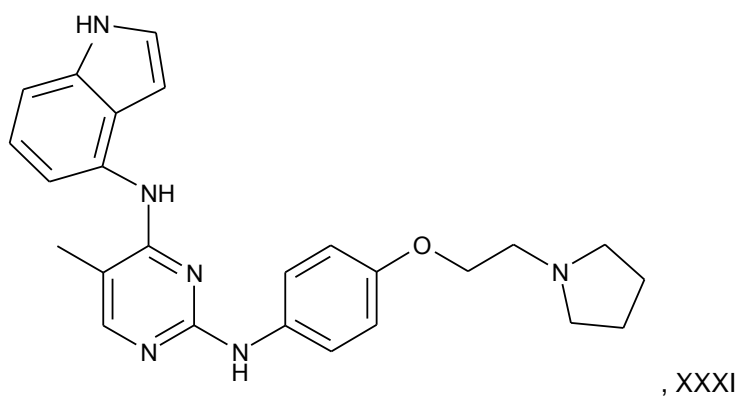
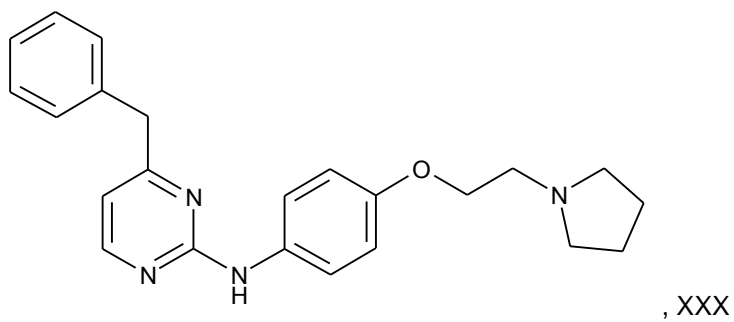
5

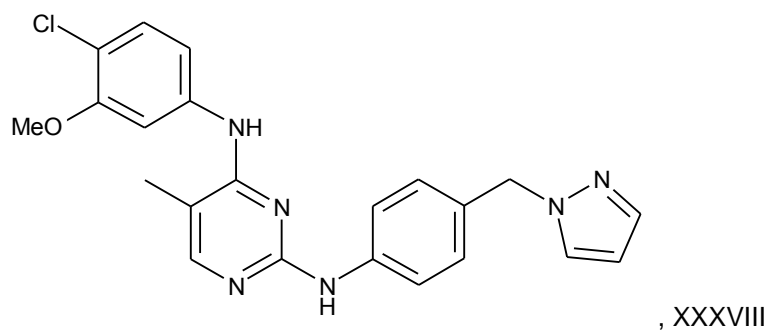
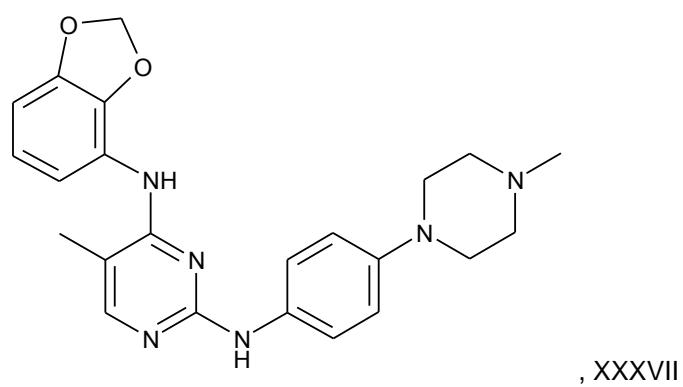
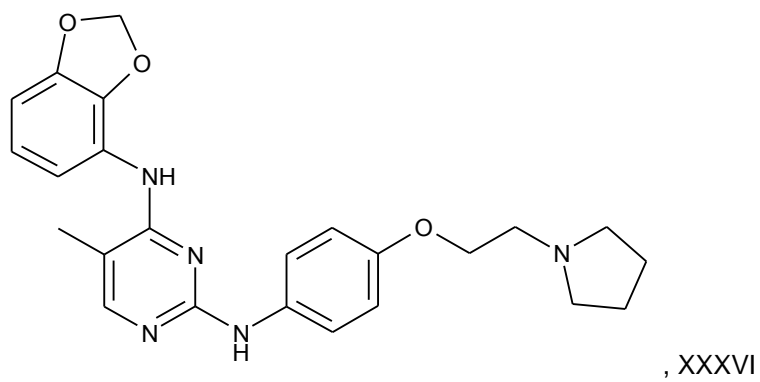
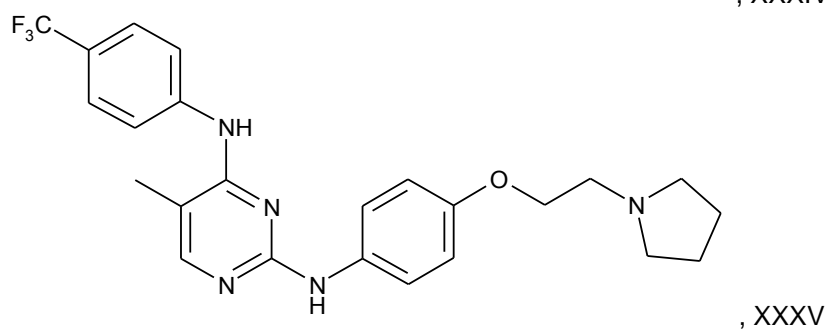
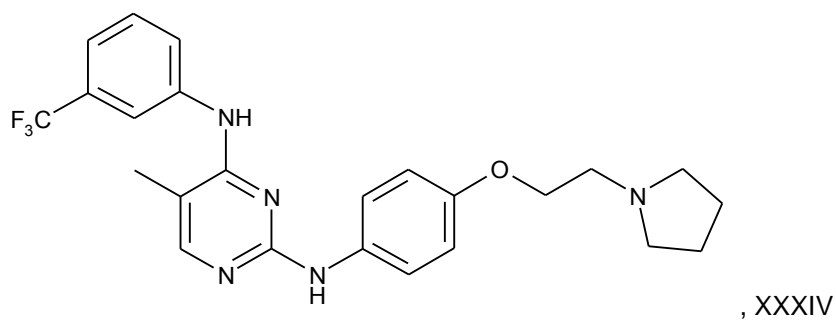
10

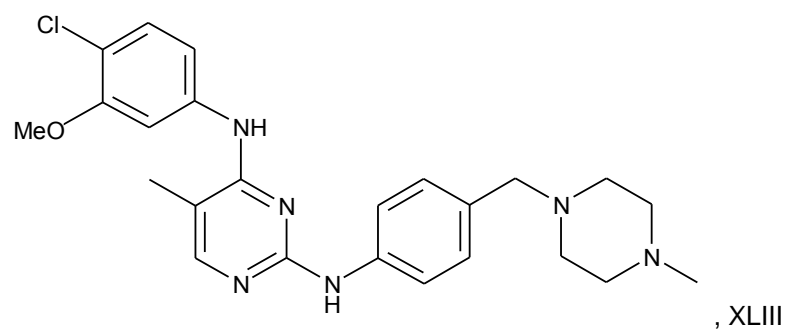
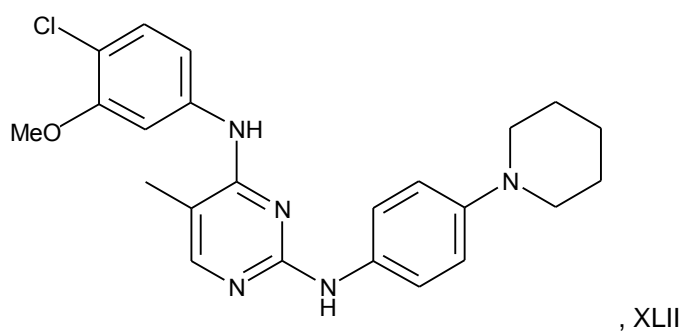
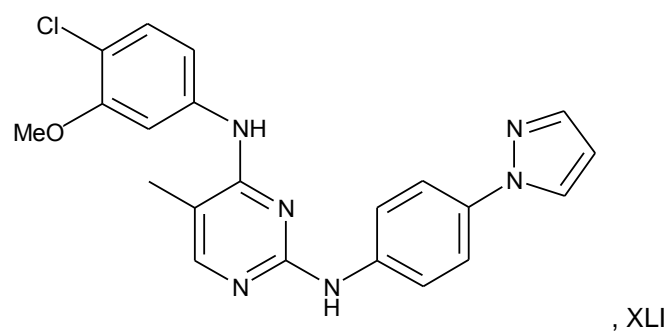
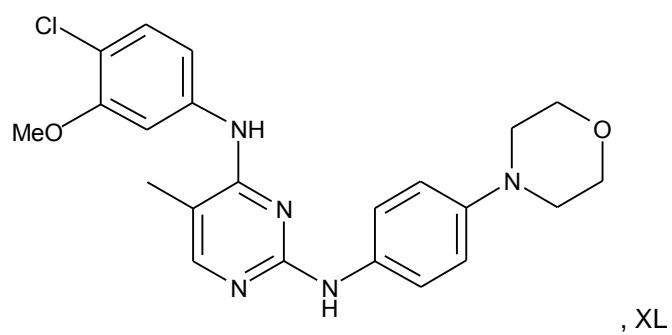
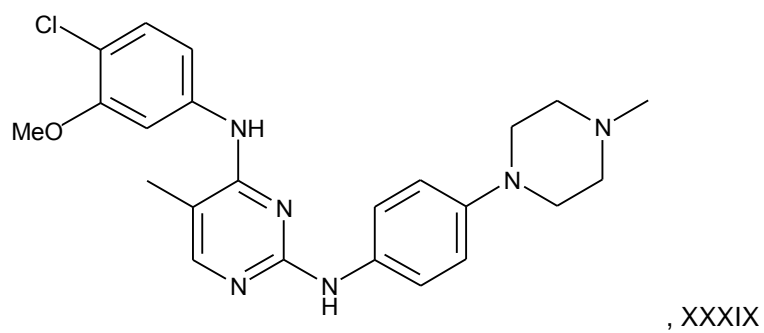


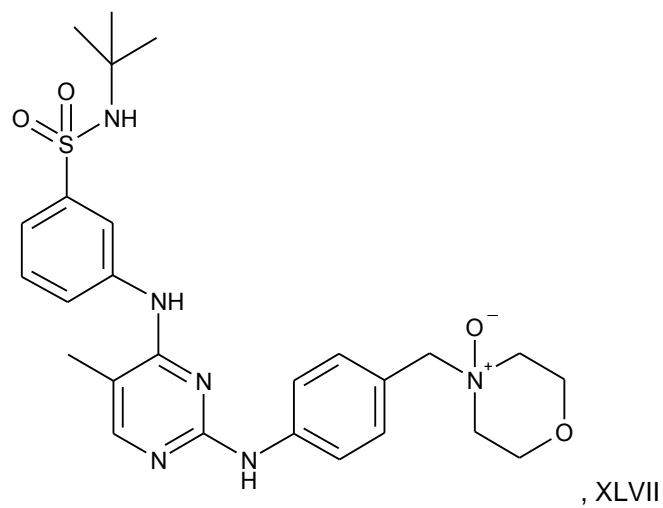
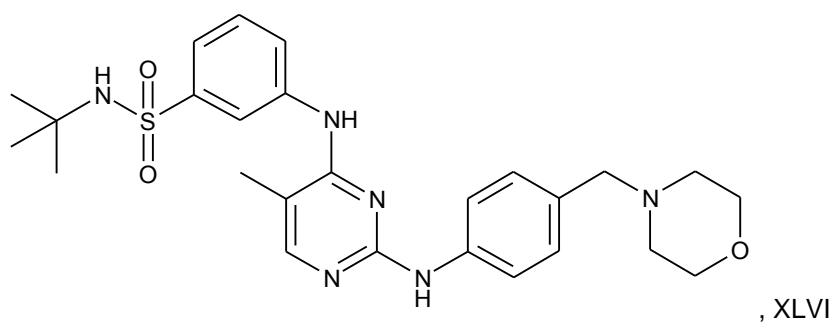
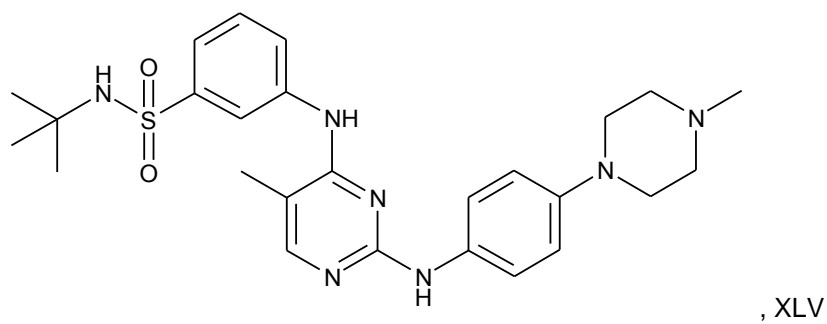
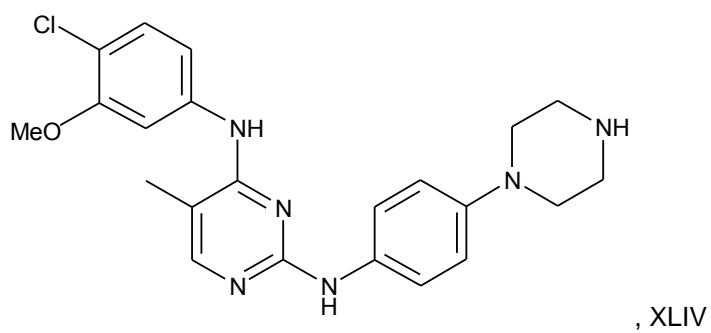
5

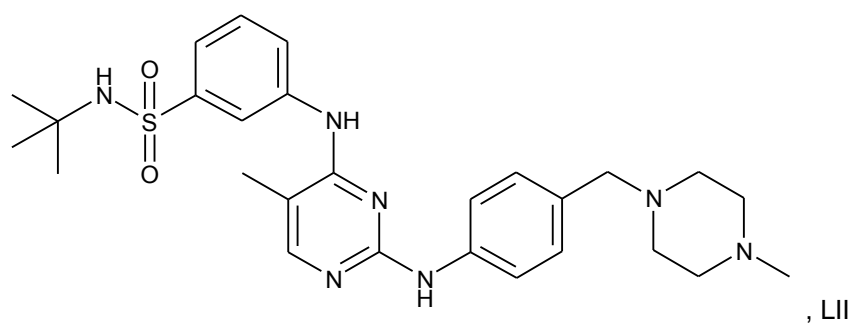
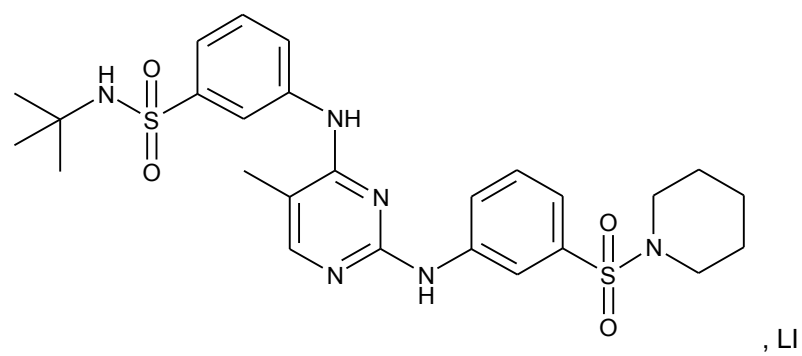
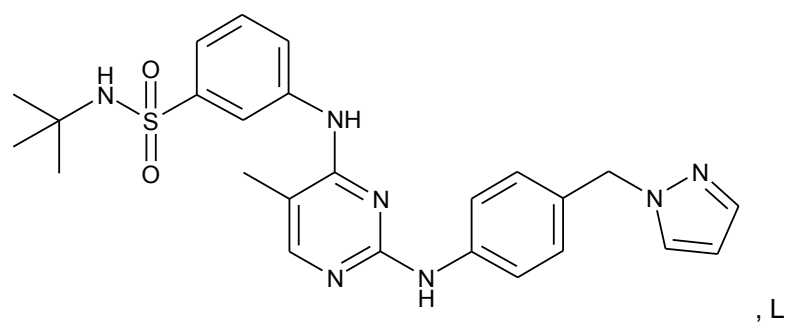
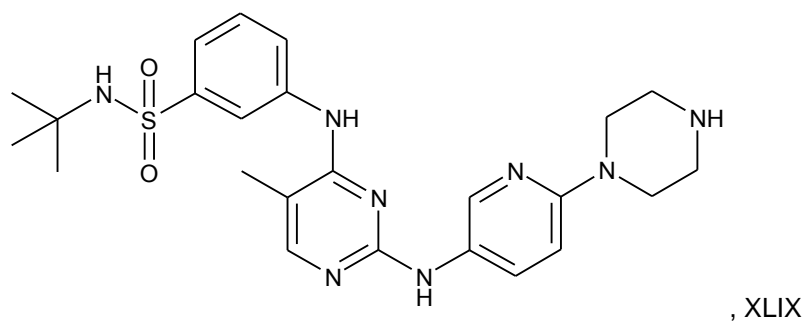
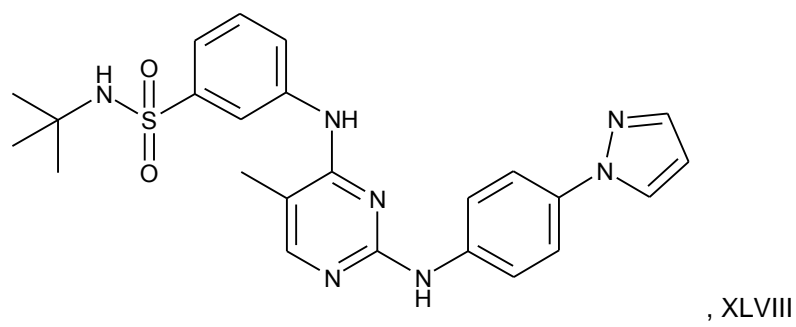


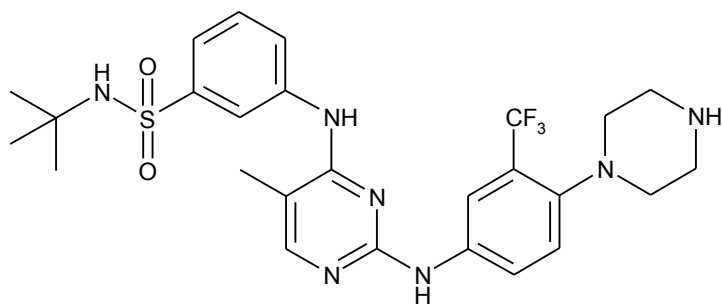




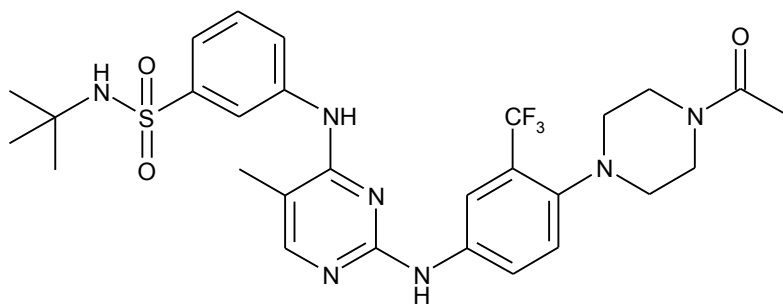




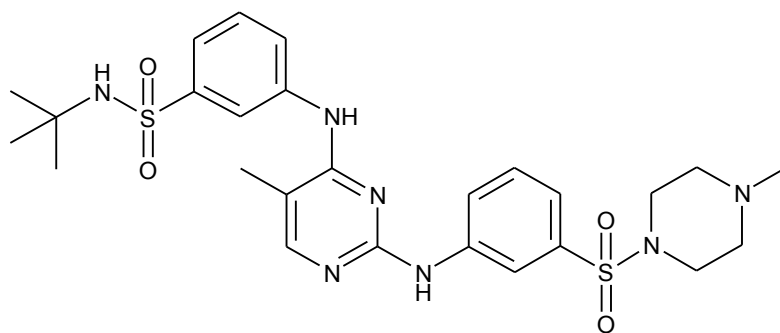




, LIII

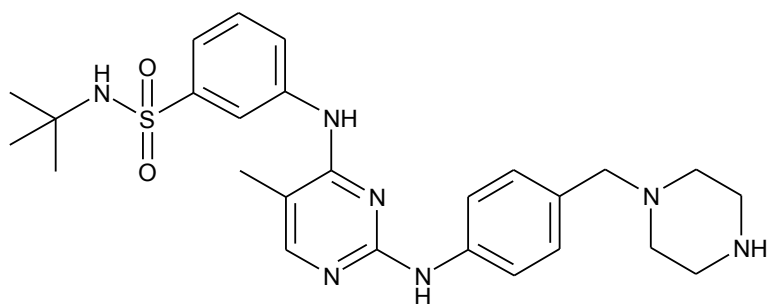


, LIV

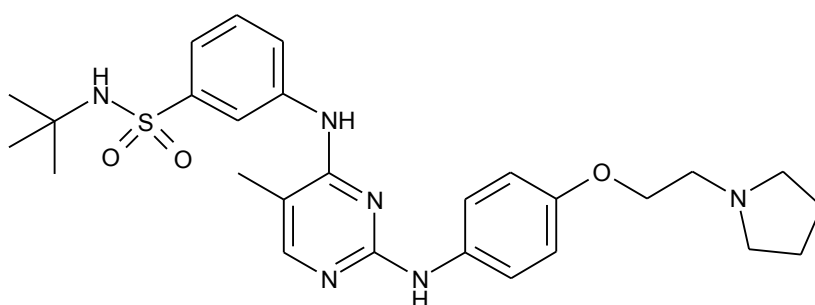


, LV

5

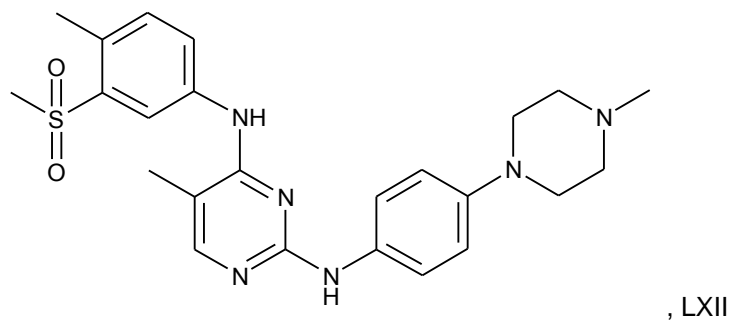
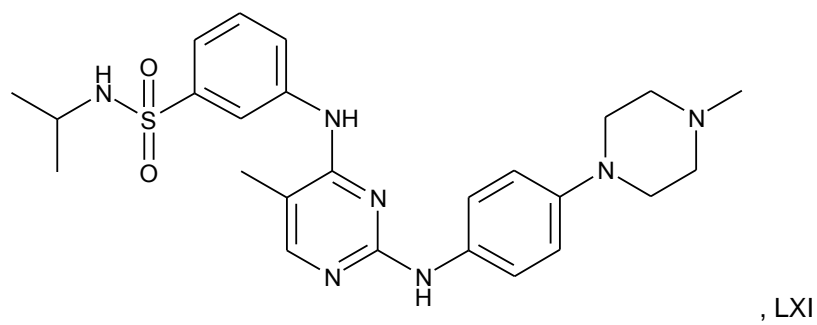
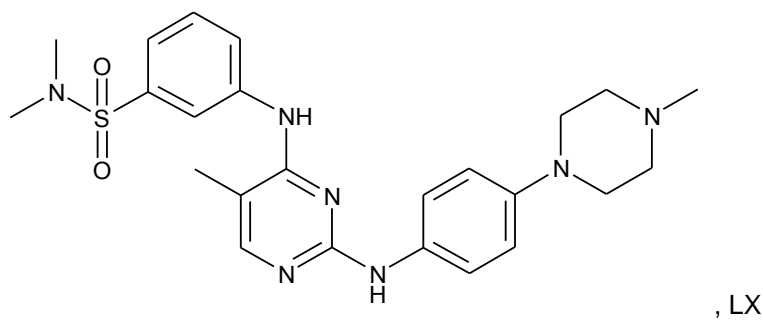
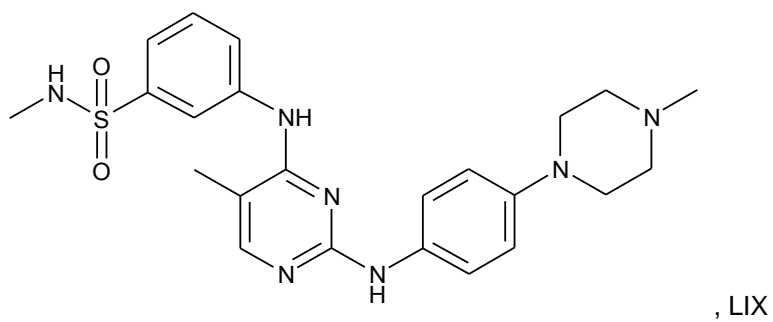
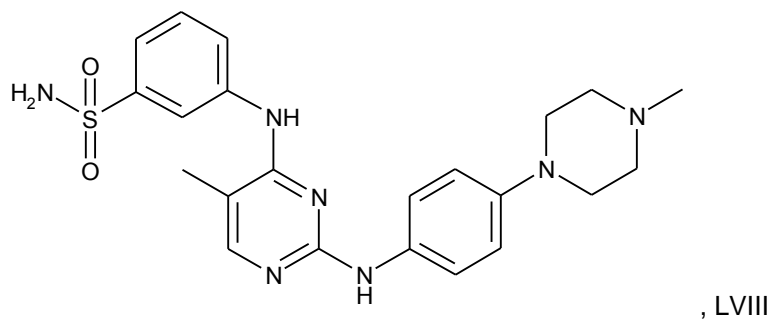


, LVI



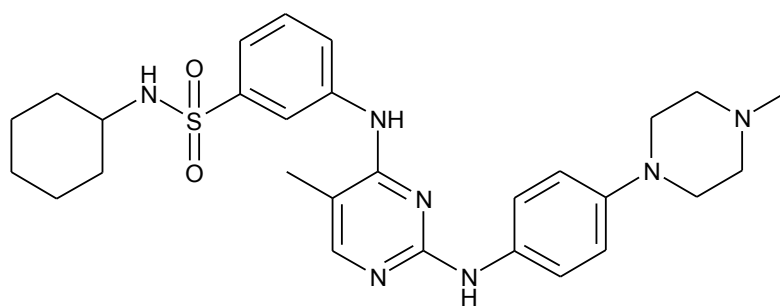
, LVII

10

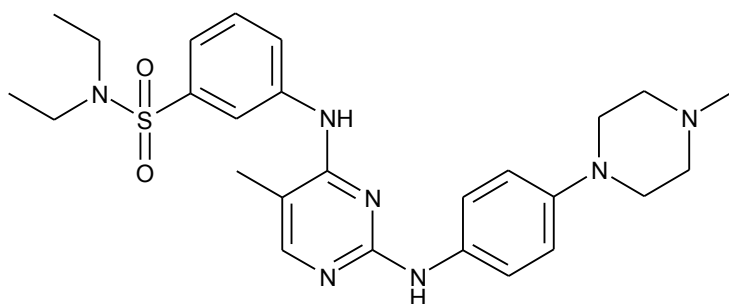


5

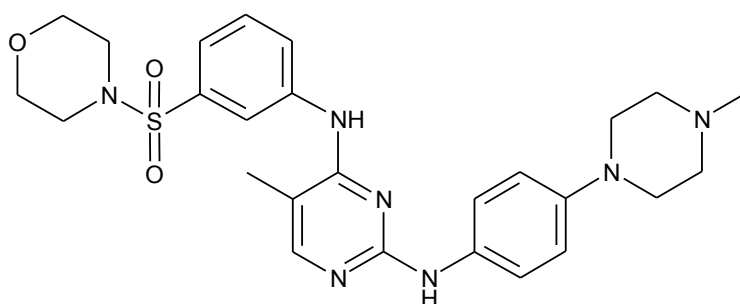
10



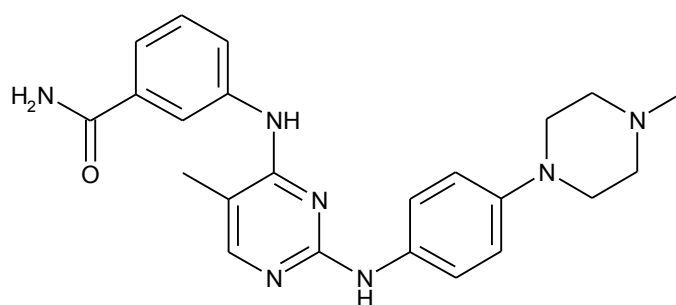
, LXIII



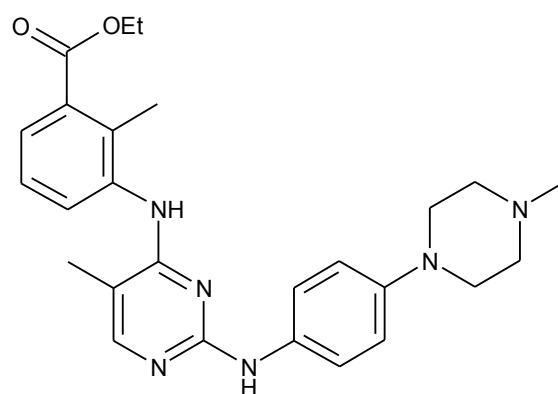
, LXIV



, LXV



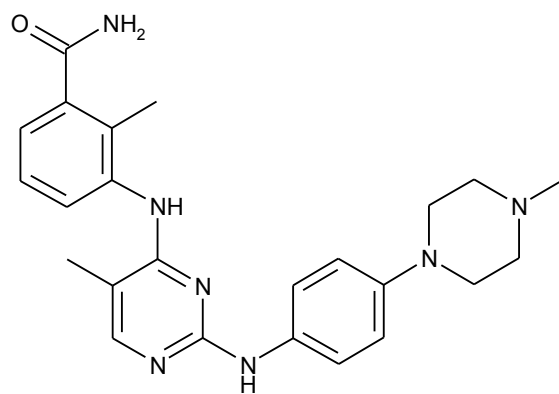
, LXVI



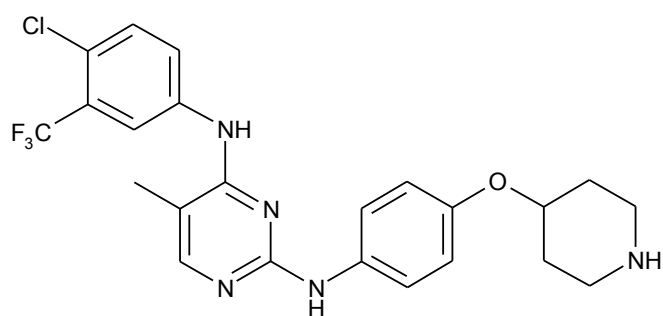
, LXVII

5

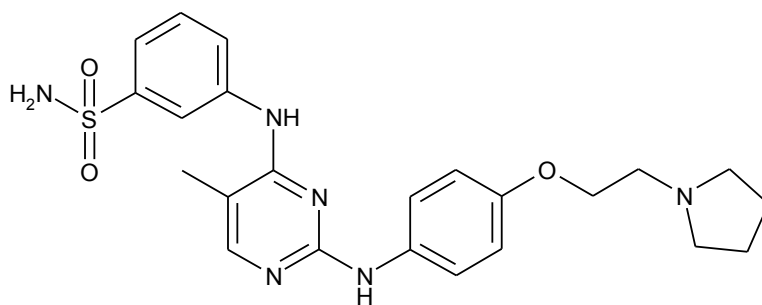
10



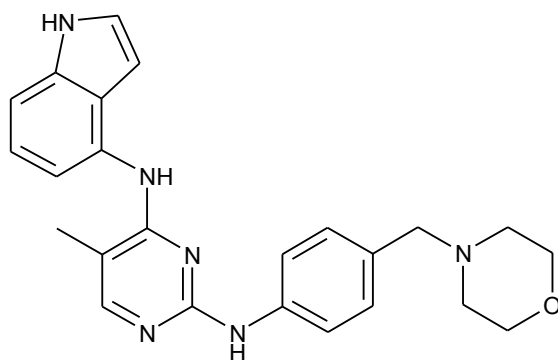
, LXVIII



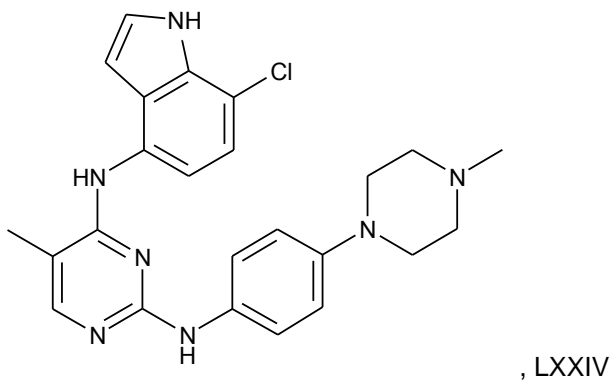
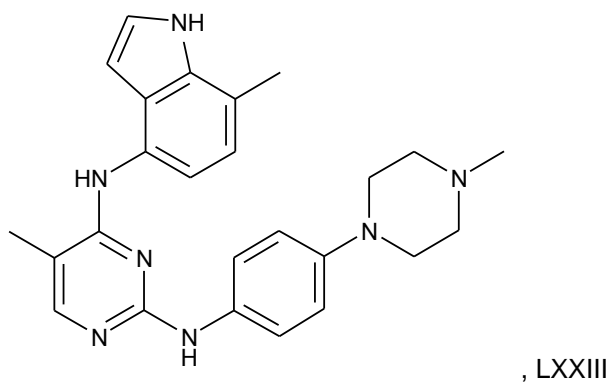
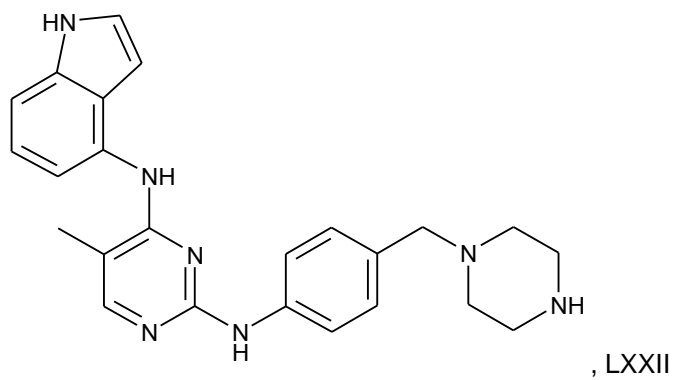
, LXIX



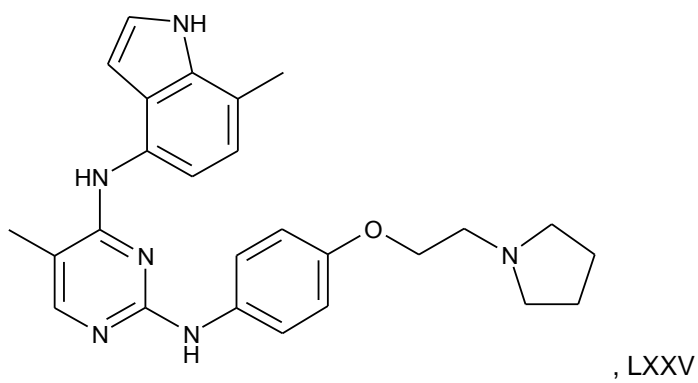
, LXX

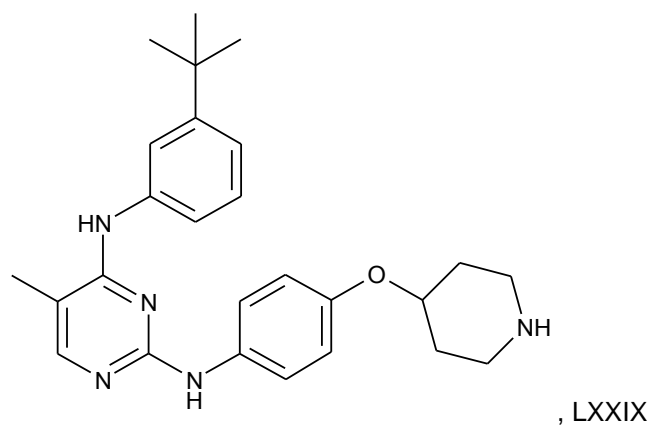
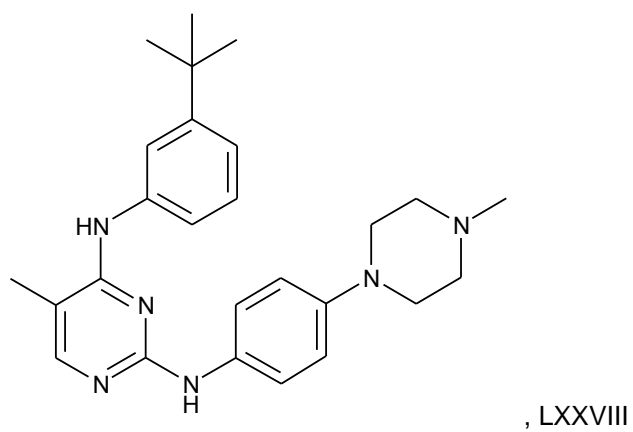
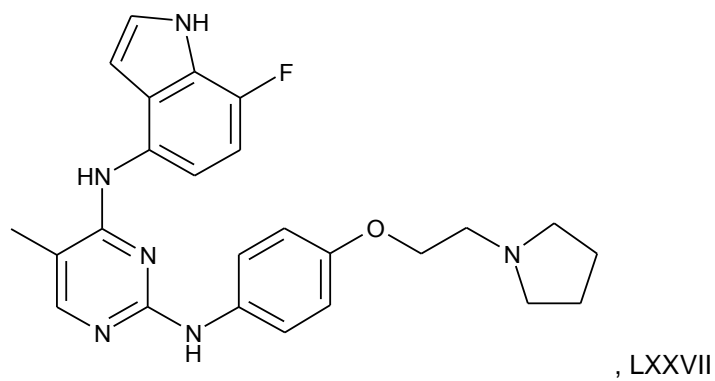
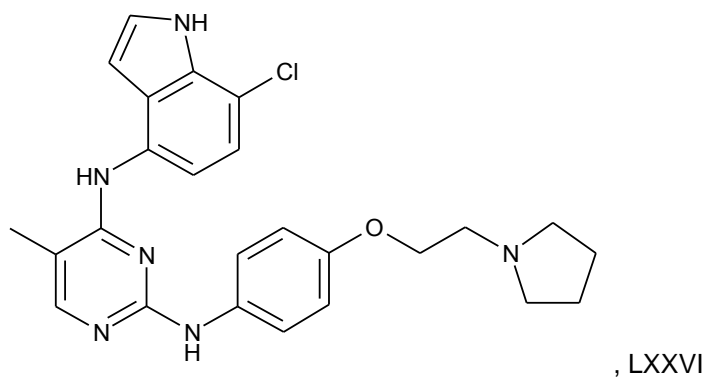


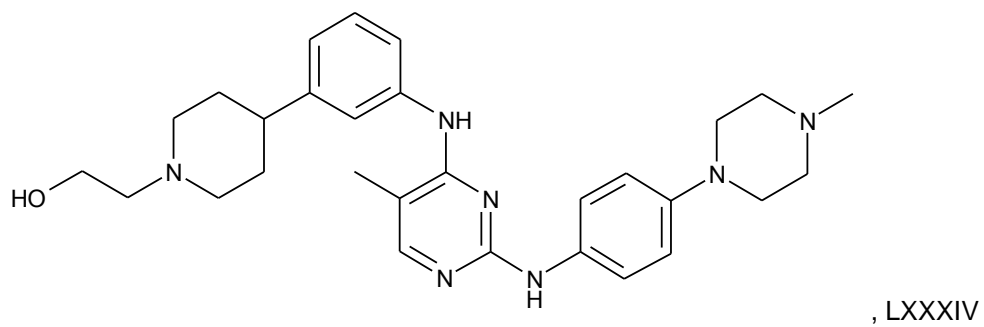
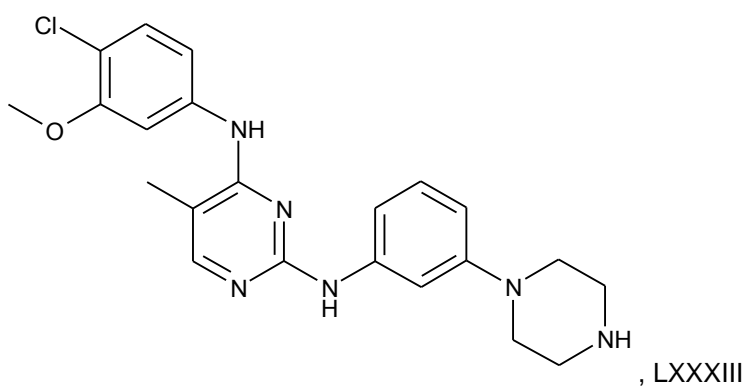
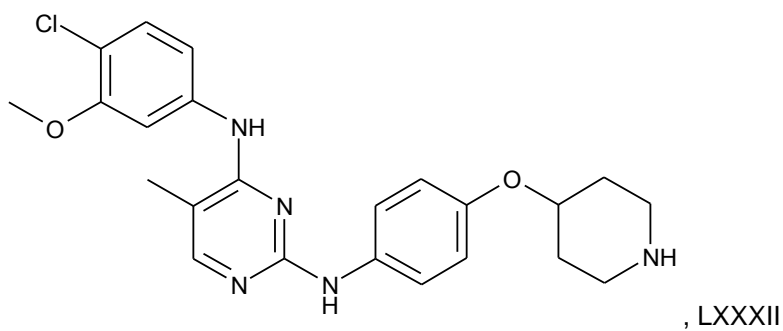
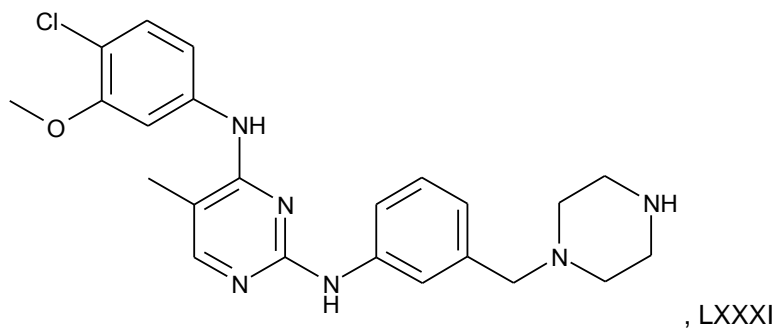
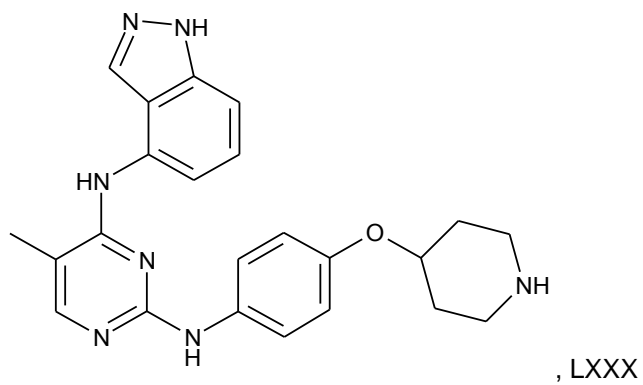
, LXXI

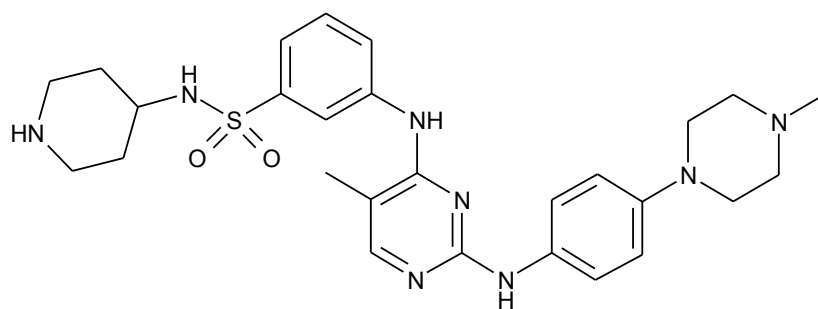


5

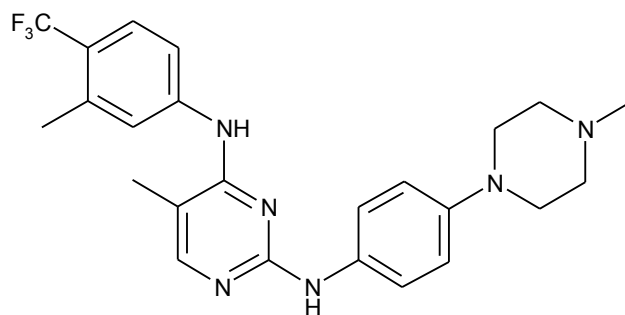




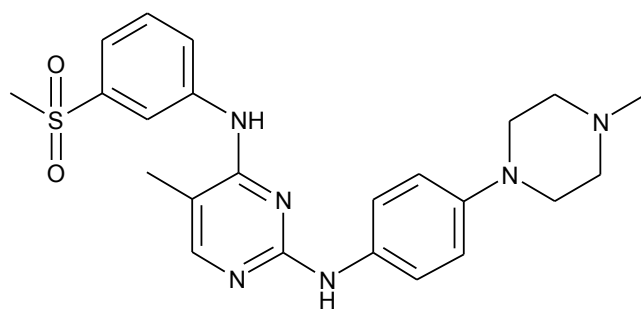




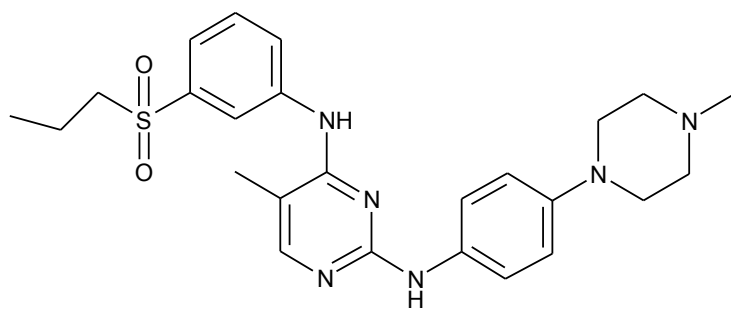
, LXXXV



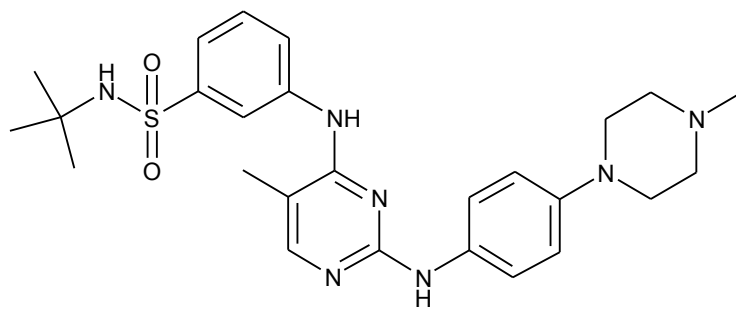
, LXXXVI



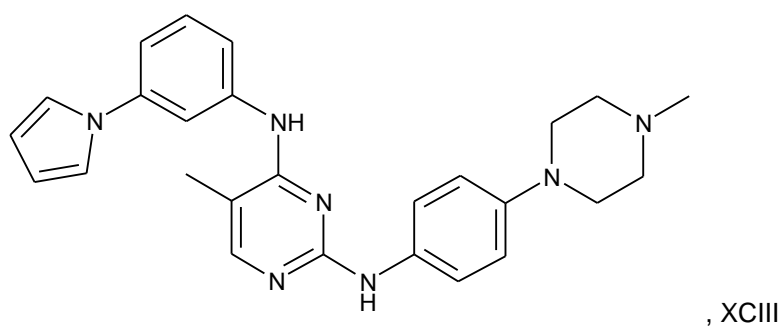
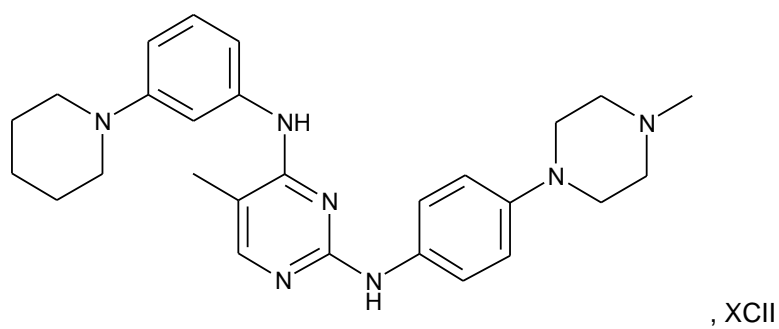
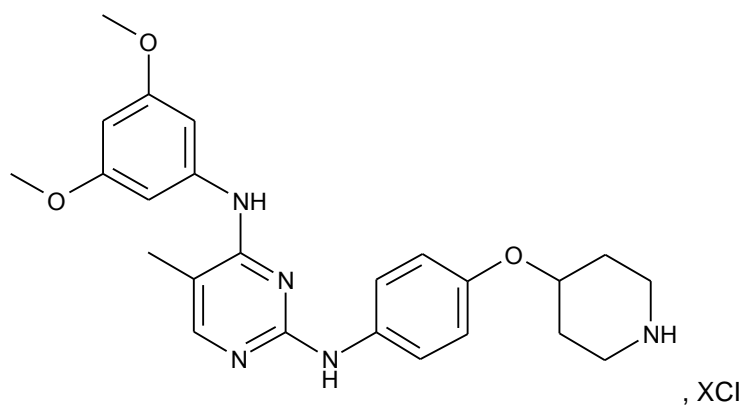
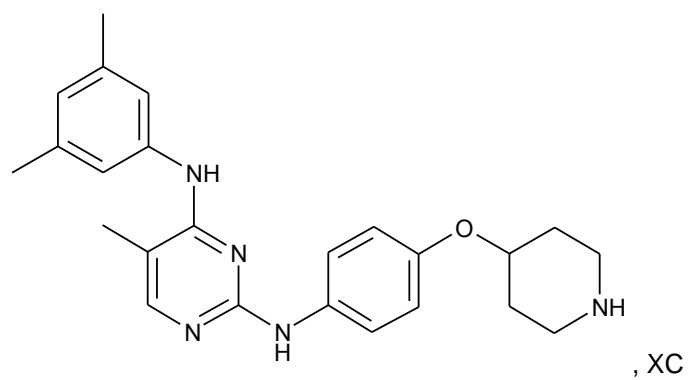
, LXXXVII

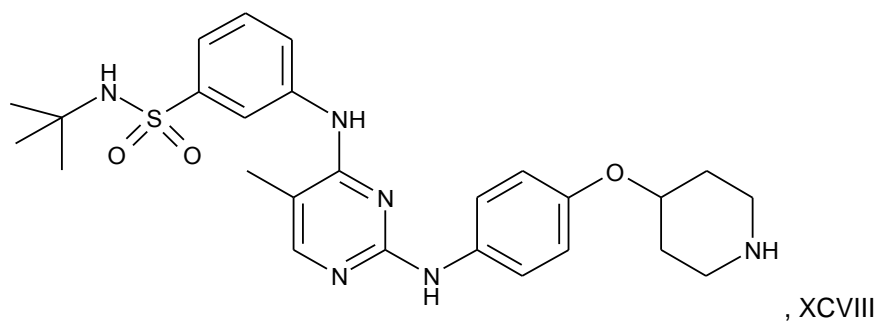
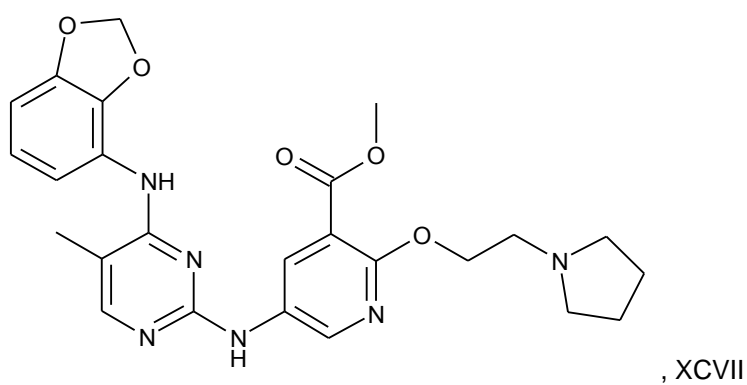
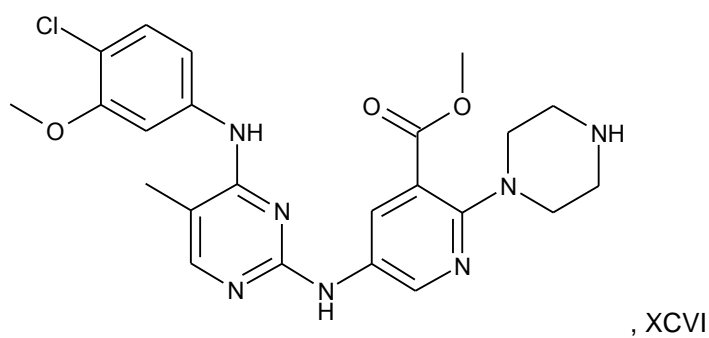
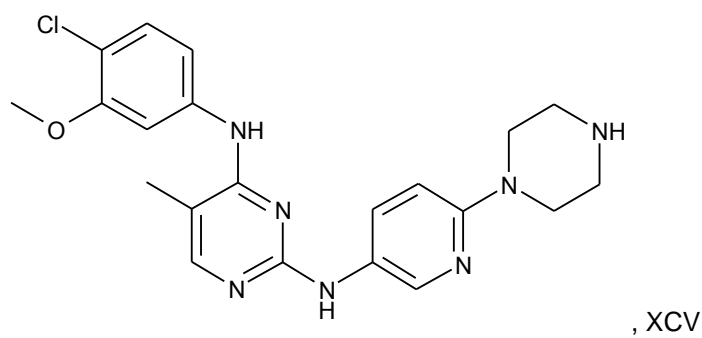
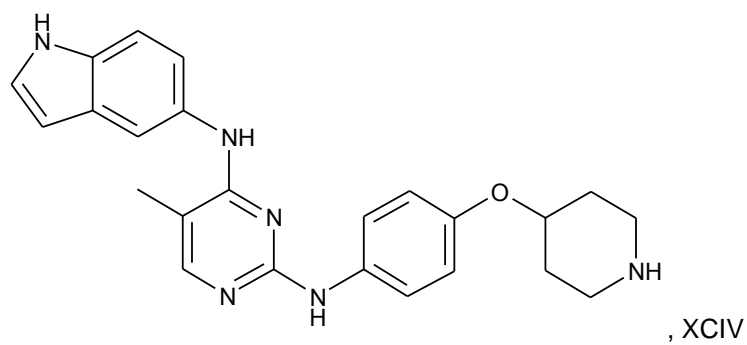


, LXXXVIII



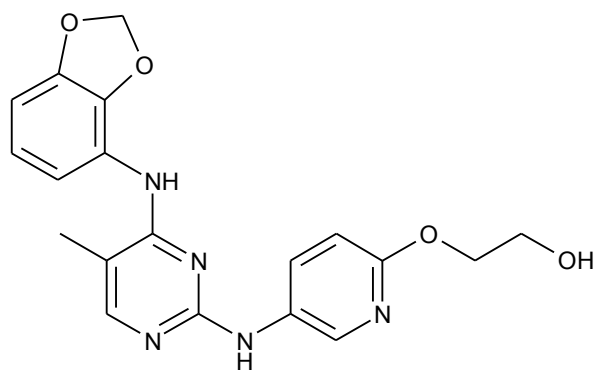
, LXXXIX



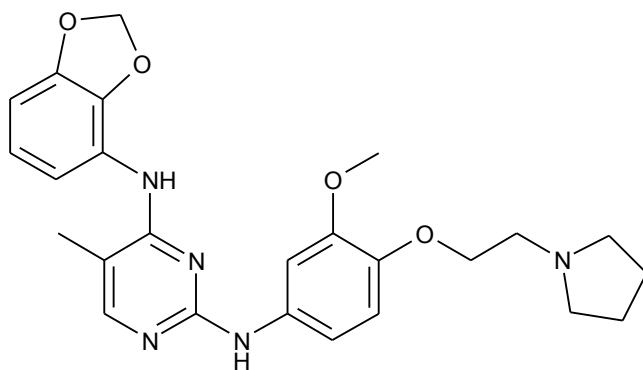


5

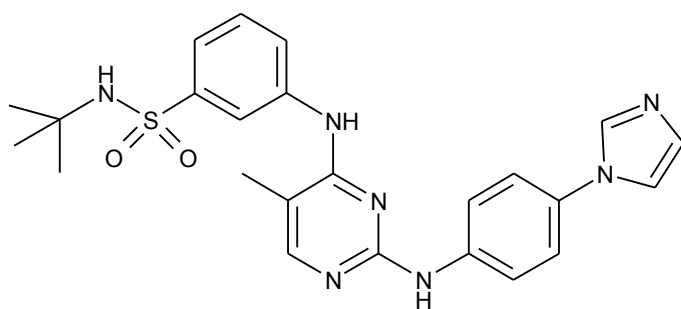
10



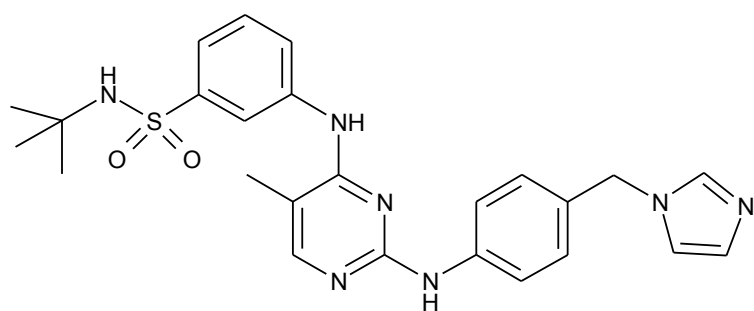
, XCIX



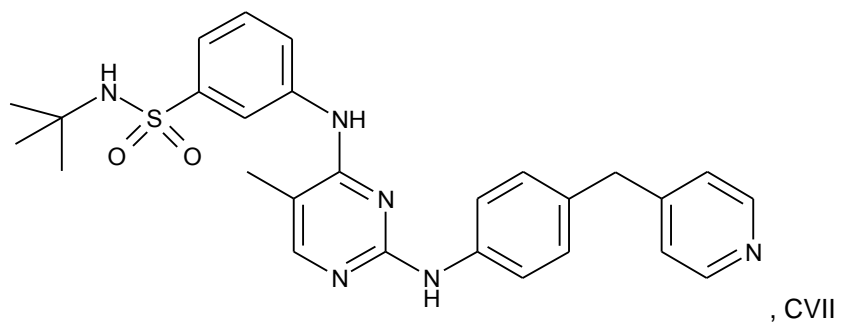
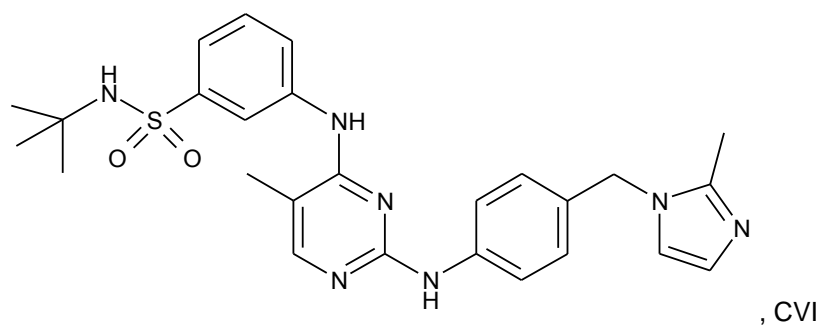
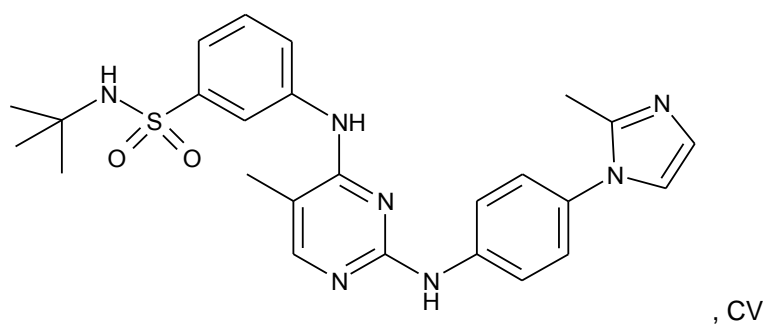
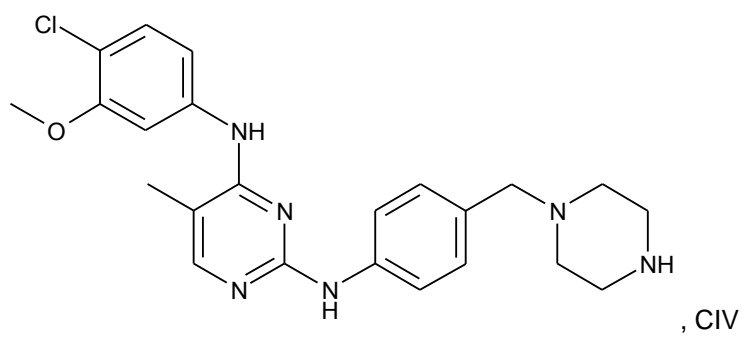
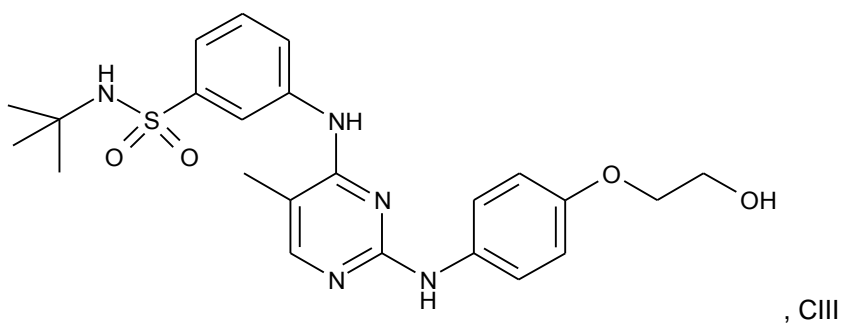
, C

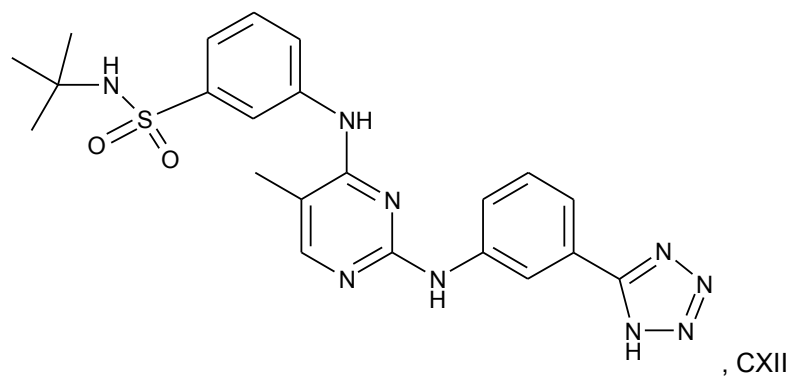
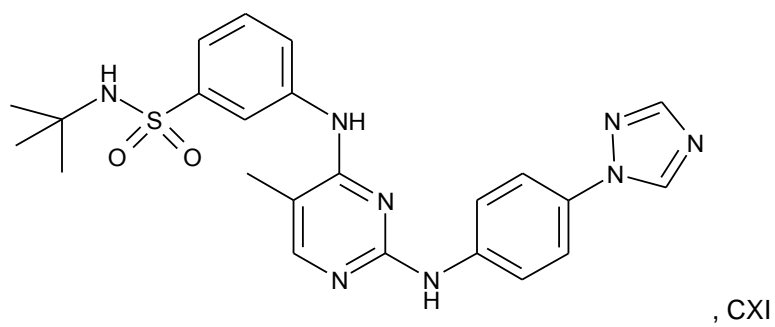
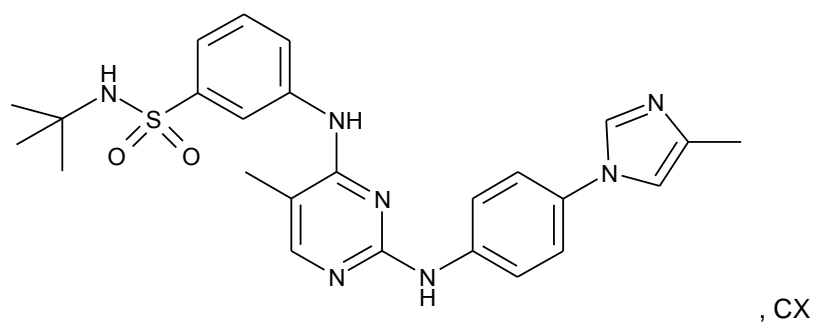
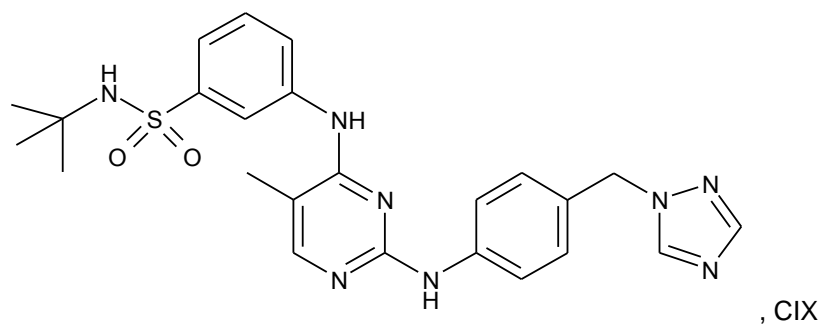
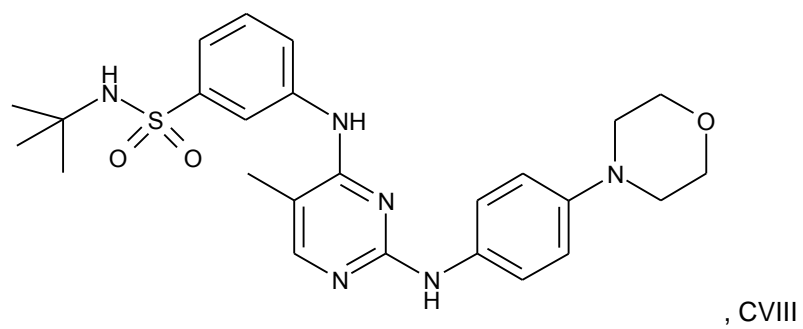


, CI



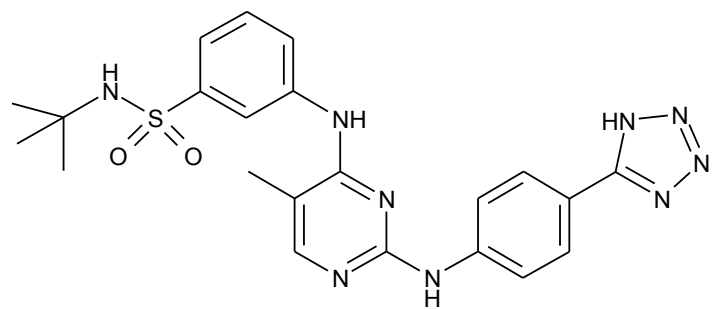
, CII



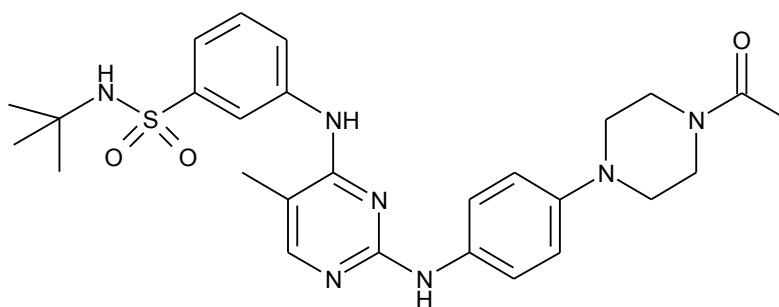


5

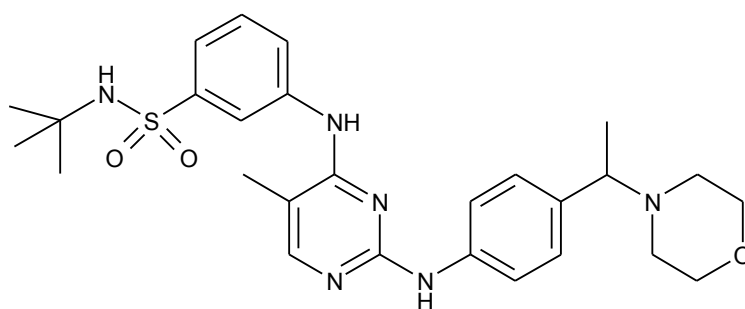
10



, CXIII

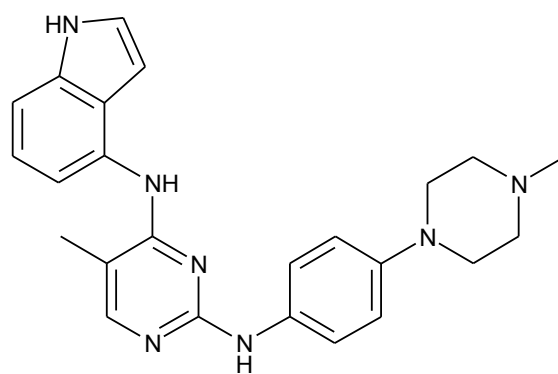


, CXIV

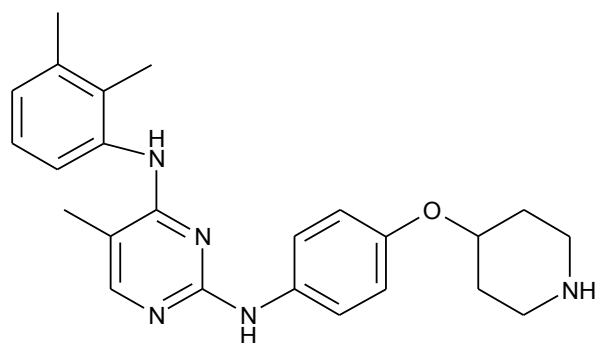


, CXV

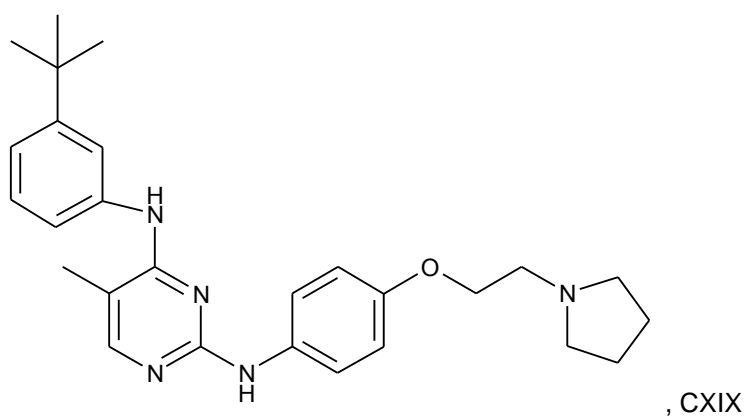
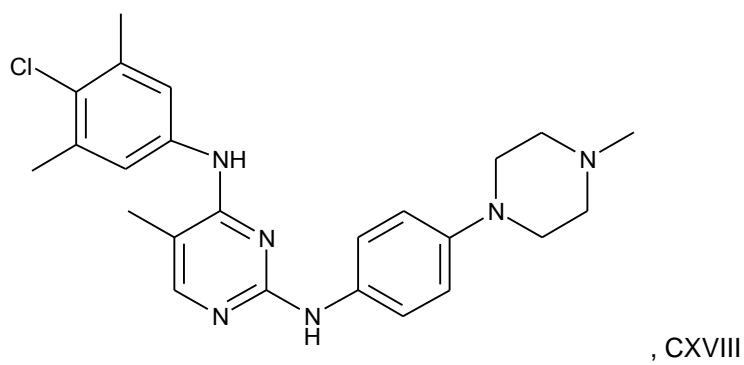
5



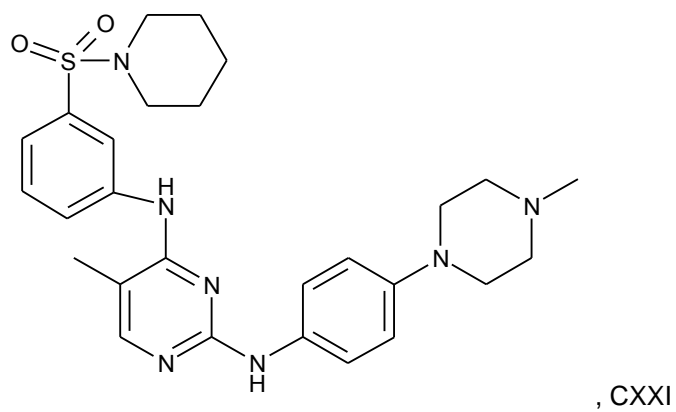
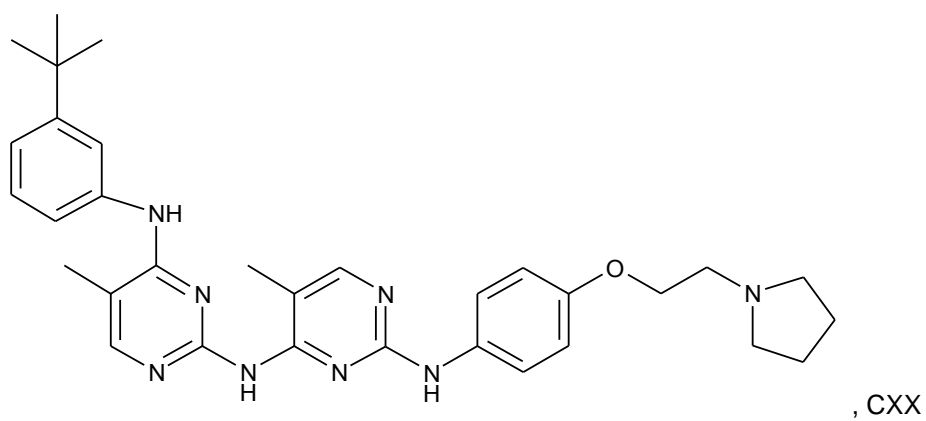
, CXVI

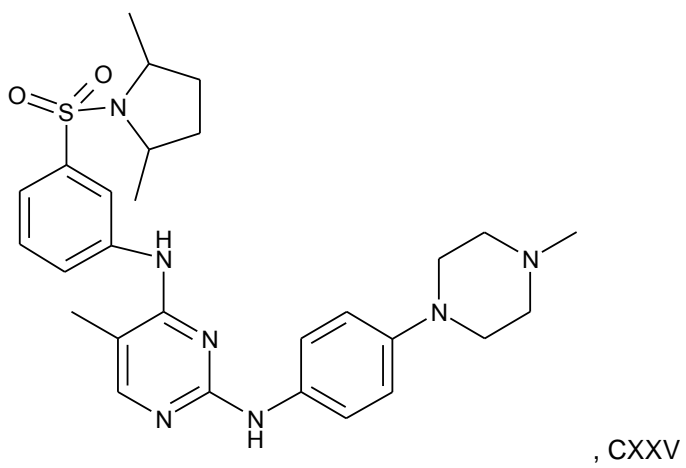
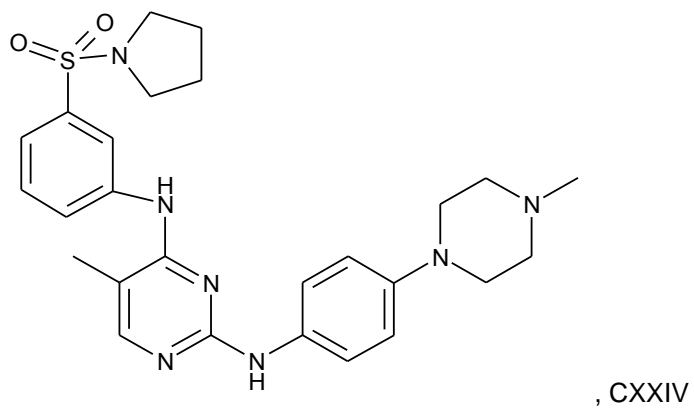
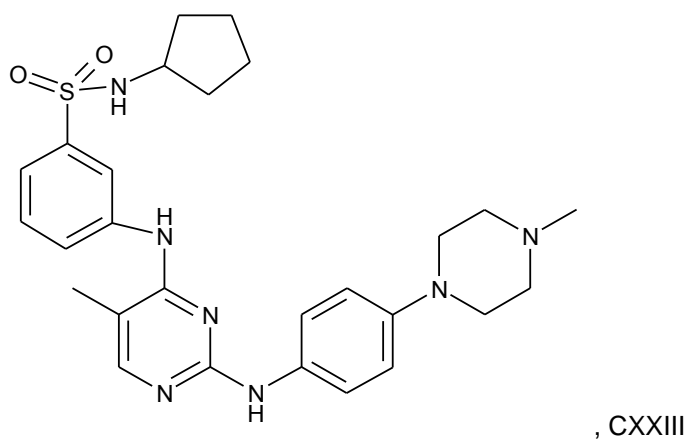
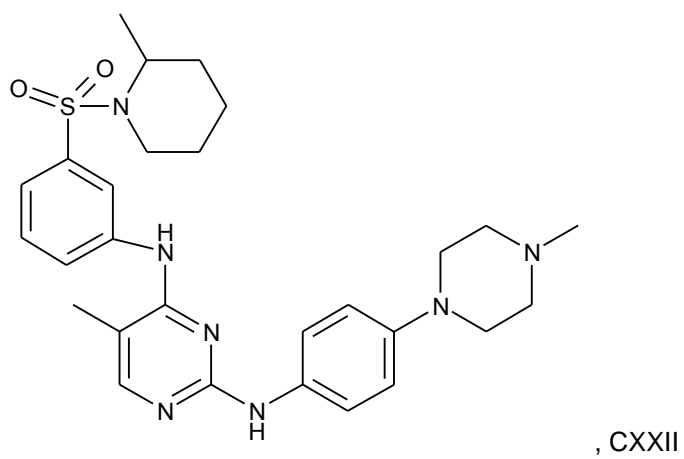


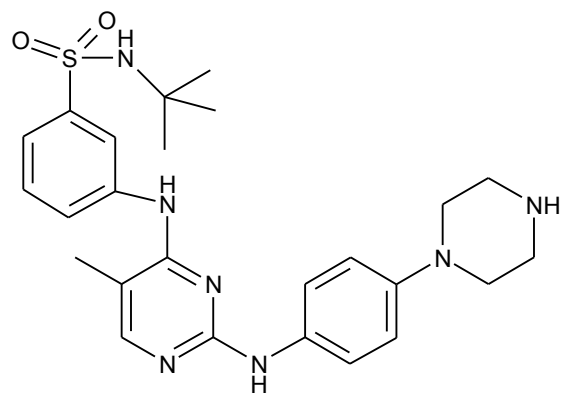
, CXVII



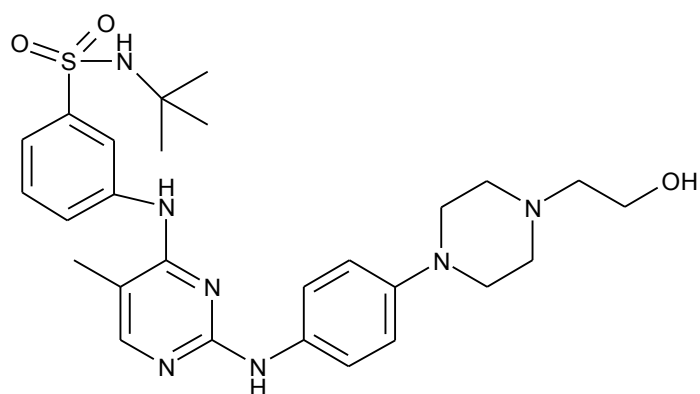
5



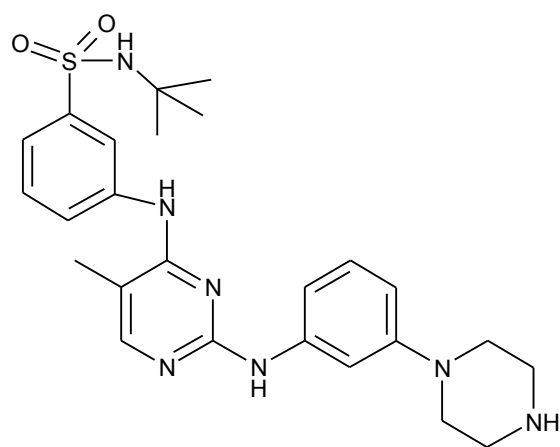




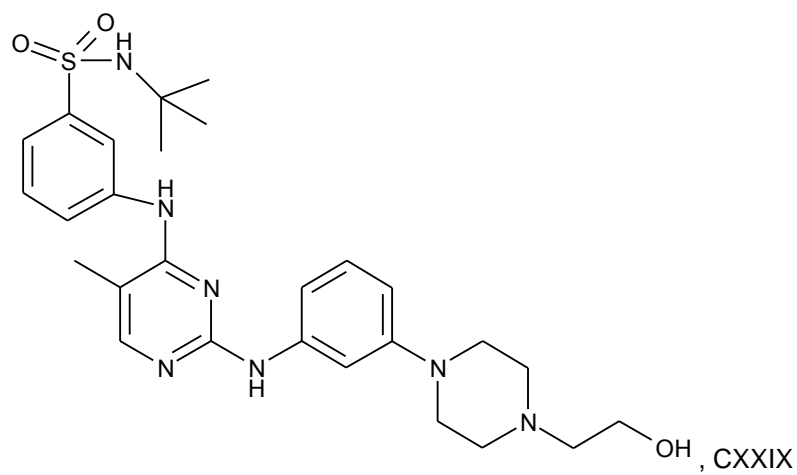
, CXXVI



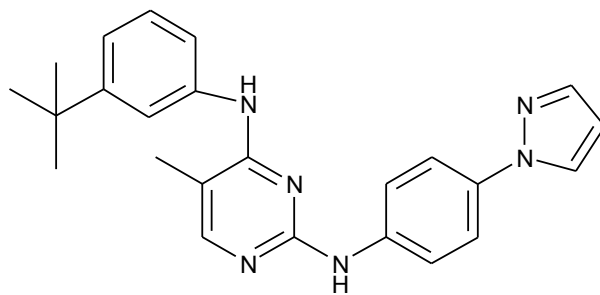
, CXXVII



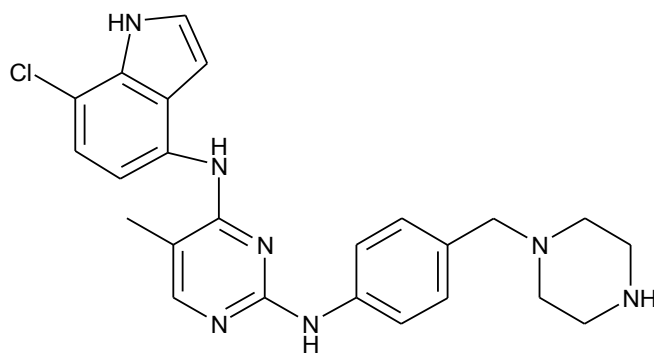
, CXXVIII



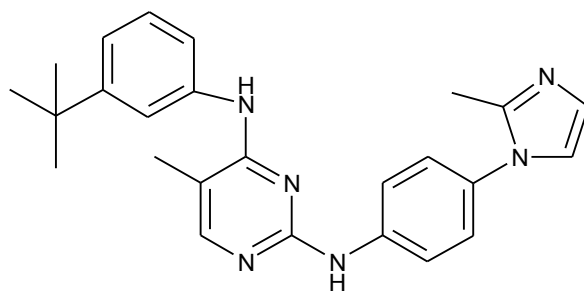
, CXXIX



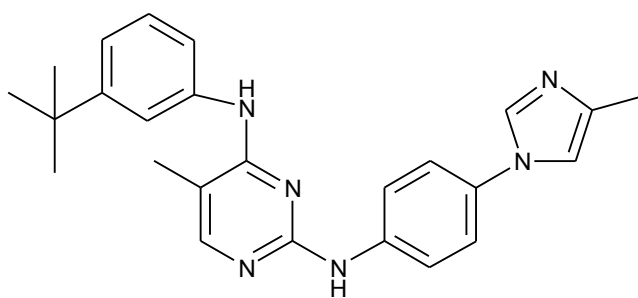
, CXXX



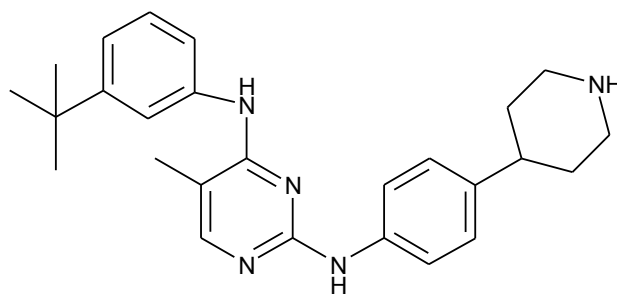
, CXXXI



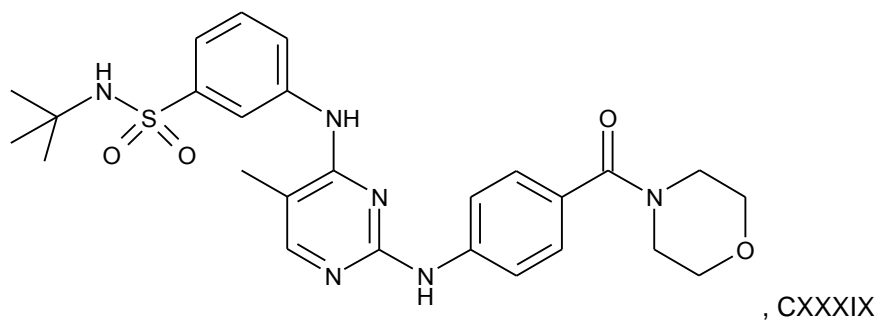
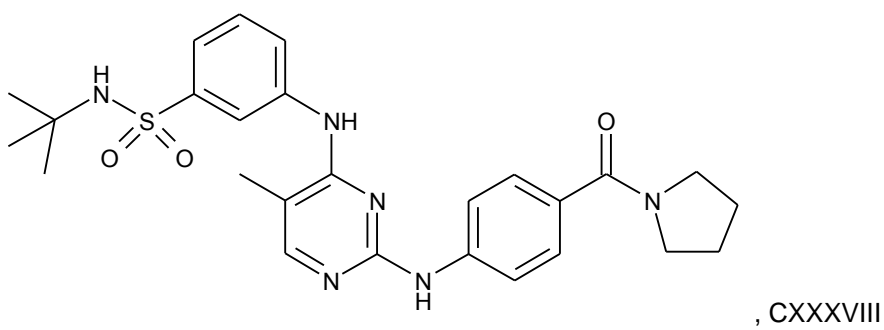
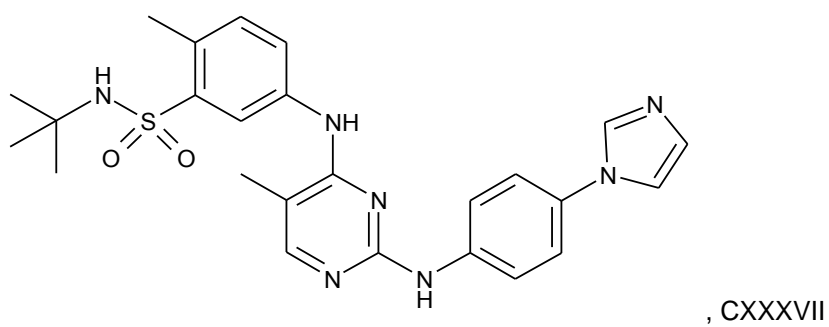
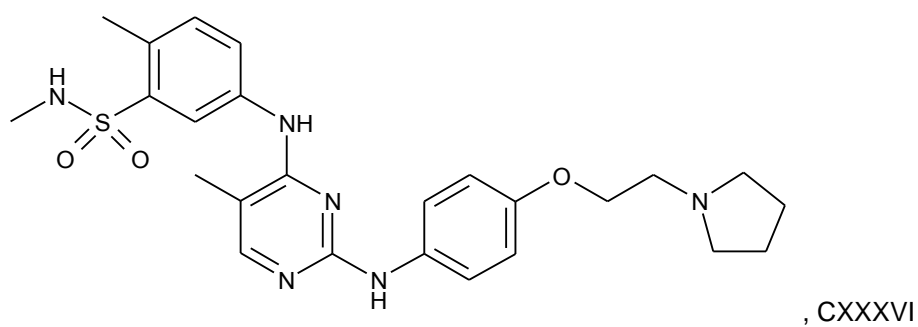
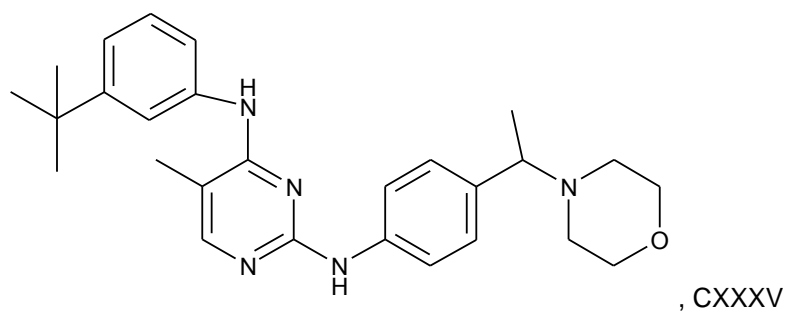
, CXXXII



, CXXXIII

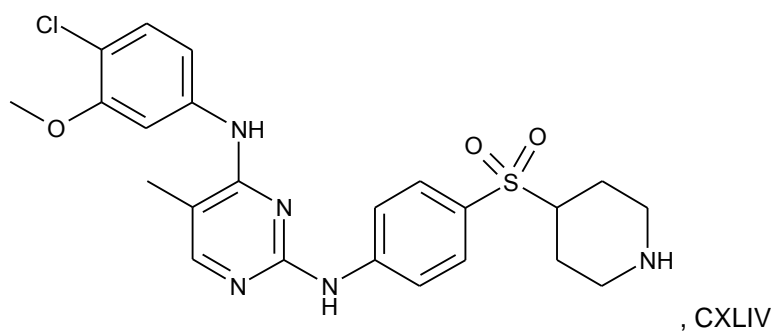
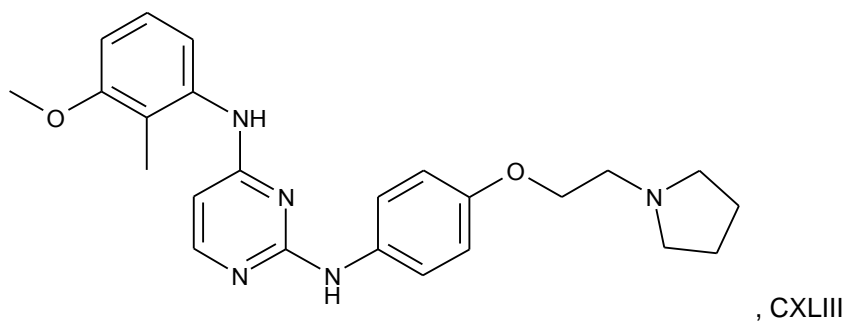
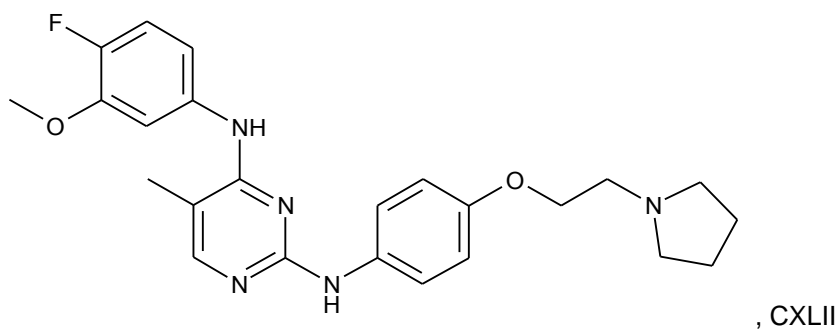
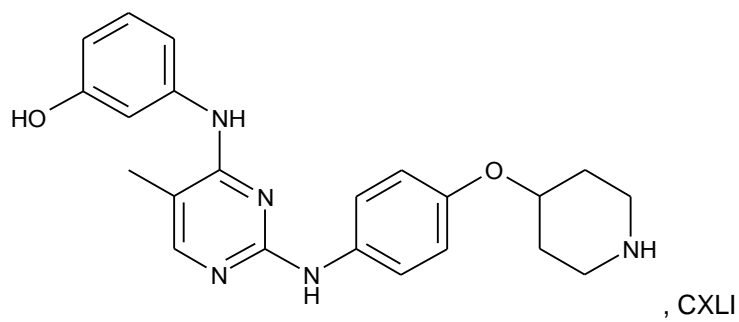
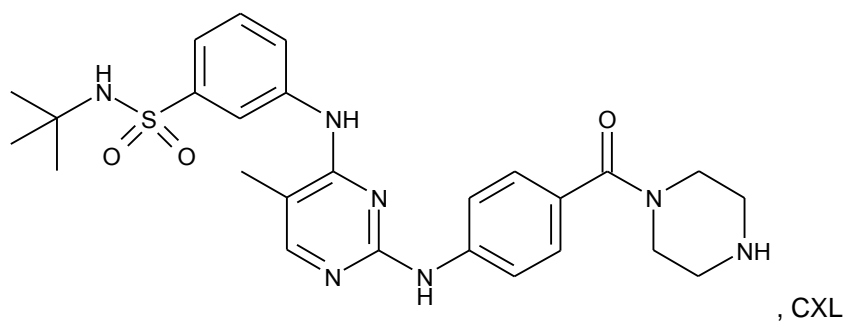


, CXXXIV



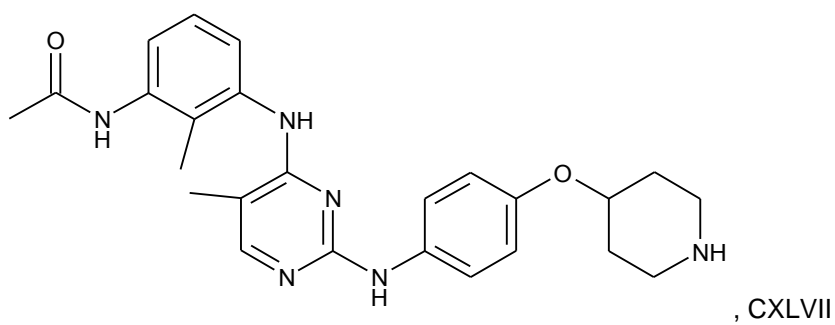
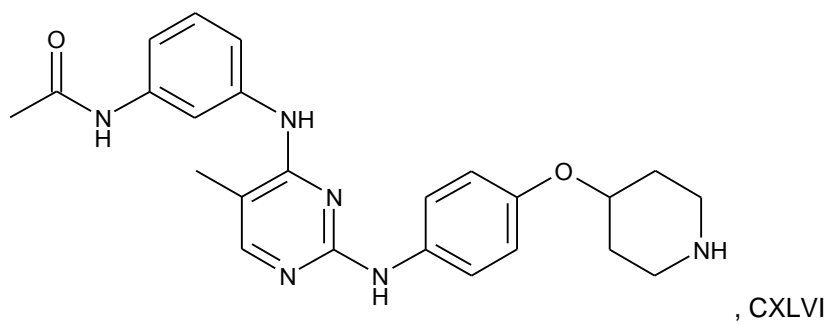
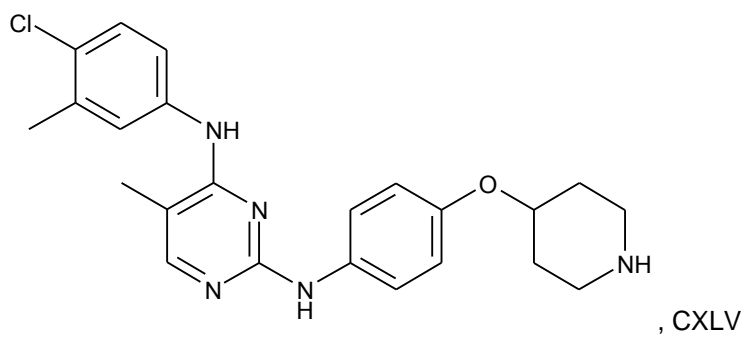
5

10

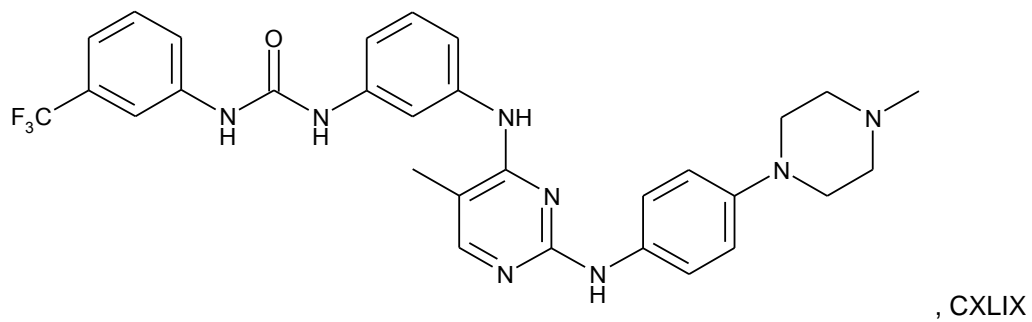
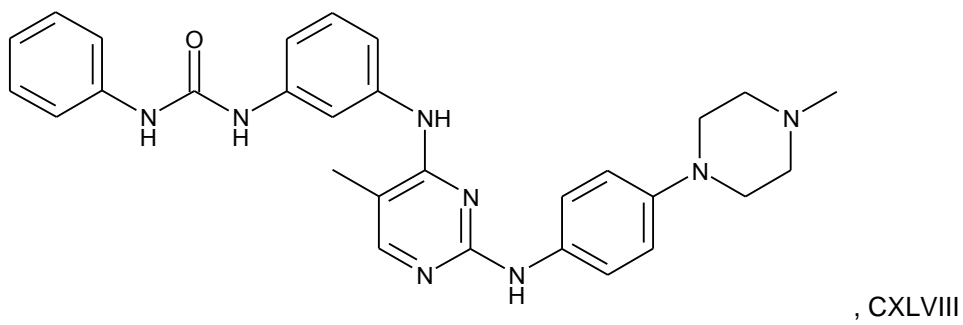


5

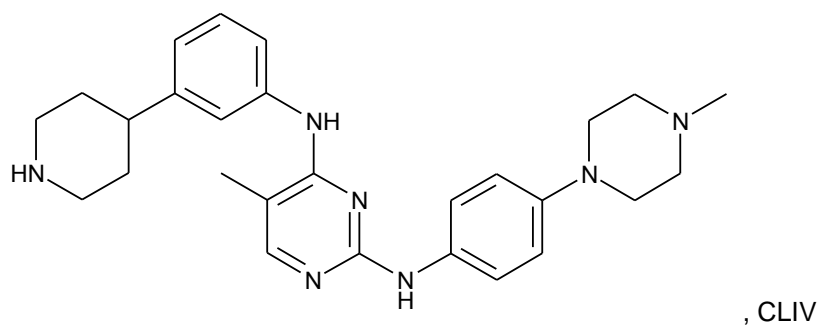
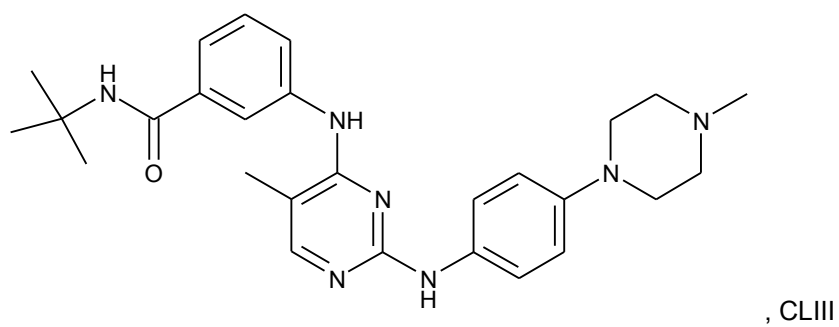
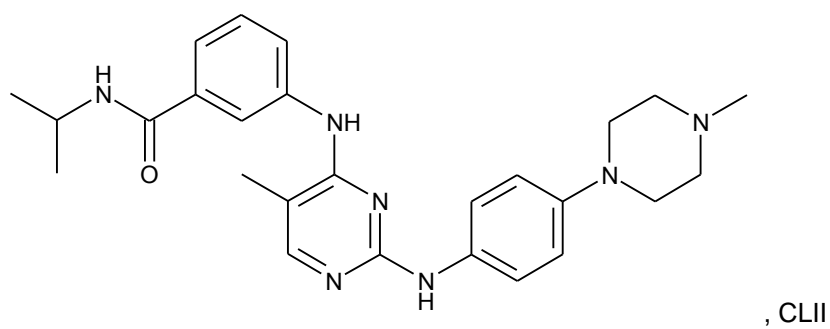
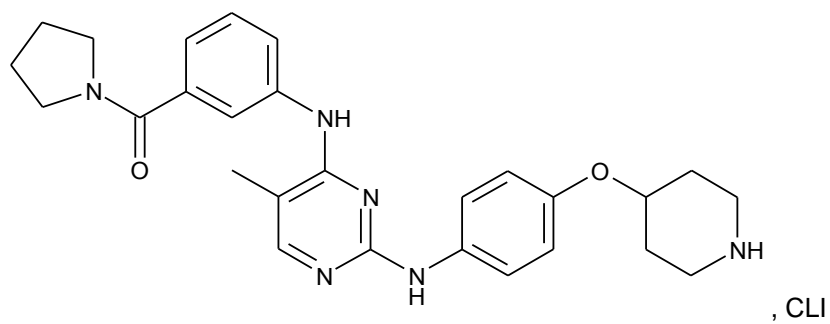
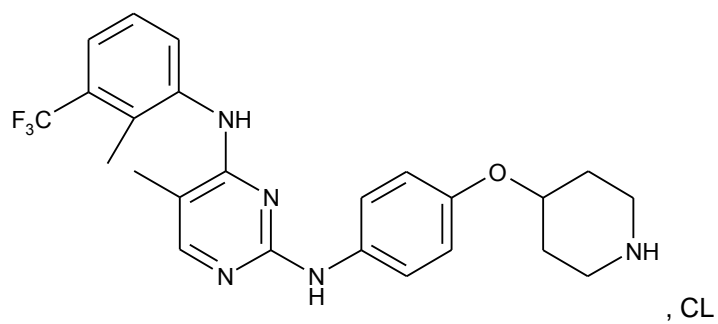
10



5

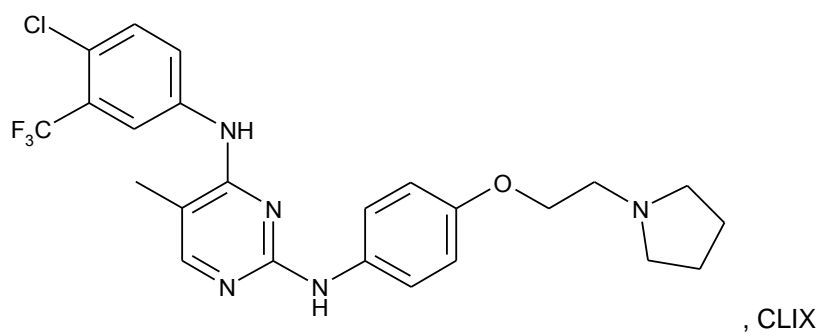
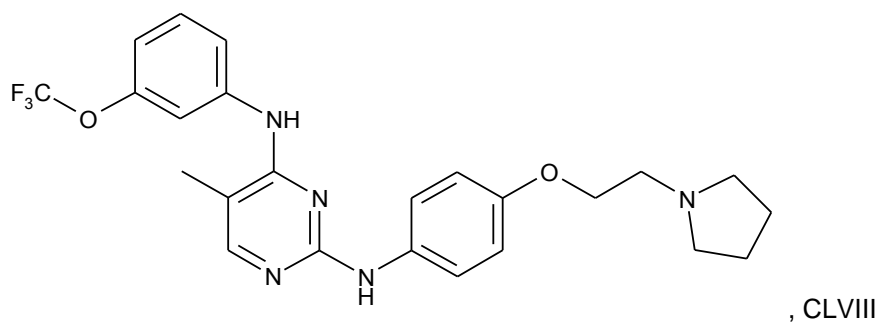
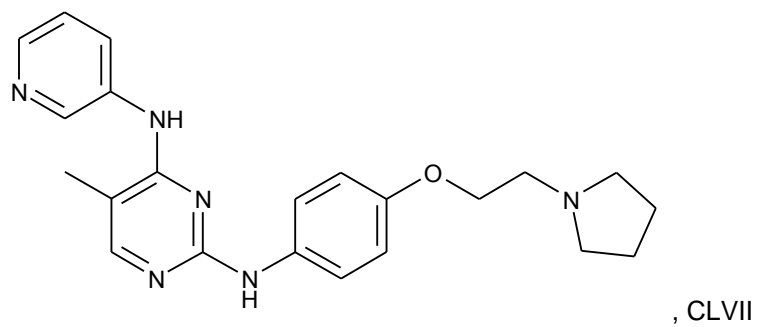
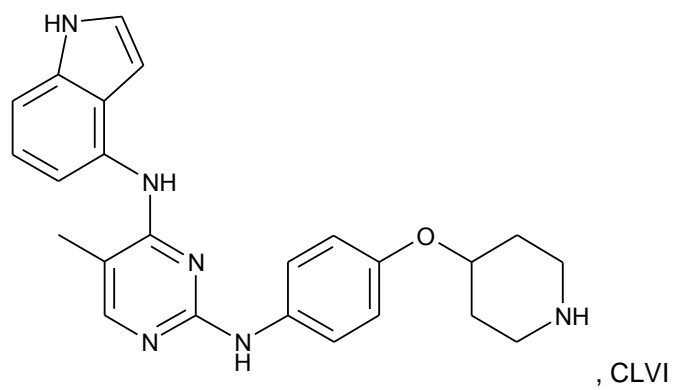
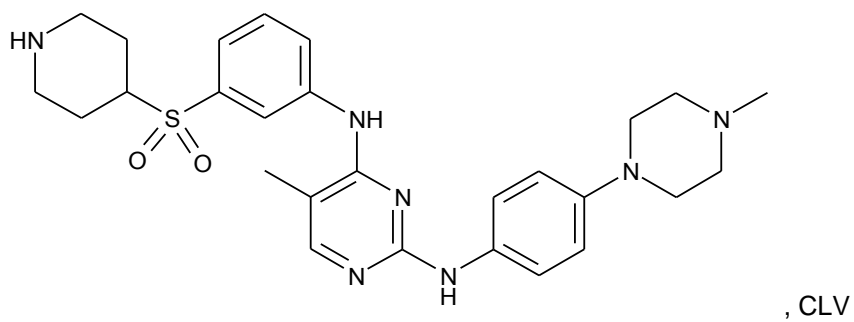


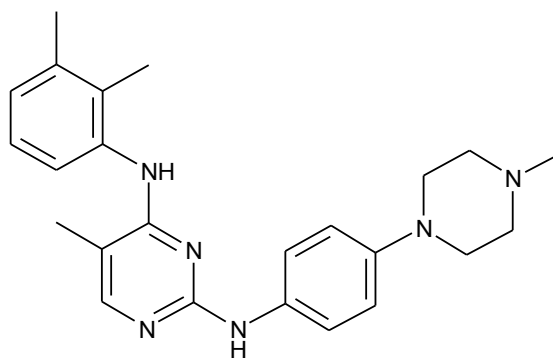
10



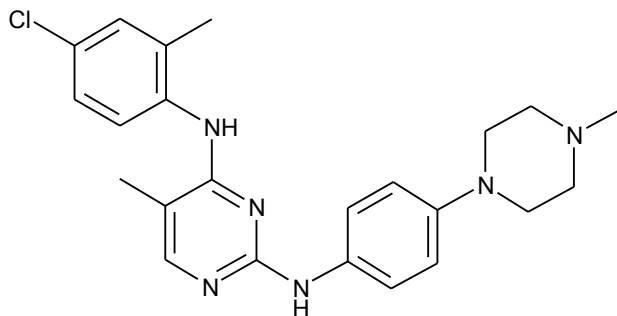
5

10

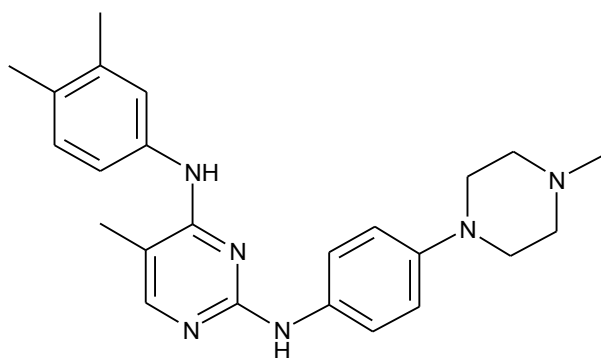




, CLX



та CLXI



, CLXII.

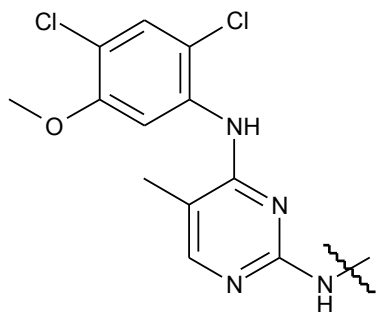
5

Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу для лікування різноманітних хвороб, розладів і патологій пропонуються сполуки, які мають загальну структуру (Z):

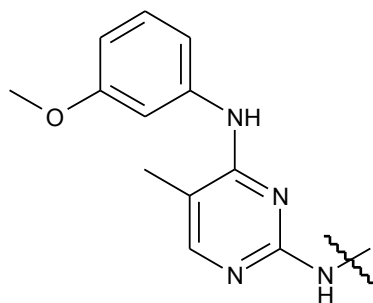
В-С. (Z)

10

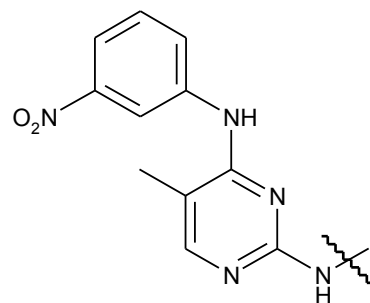
Загальна структура (Z) включає у себе дві хімічно зв'язані частини - В і С. Частиною В у загальній структурі (Z) може бути будь-яка частина, вибрана серед таких груп:



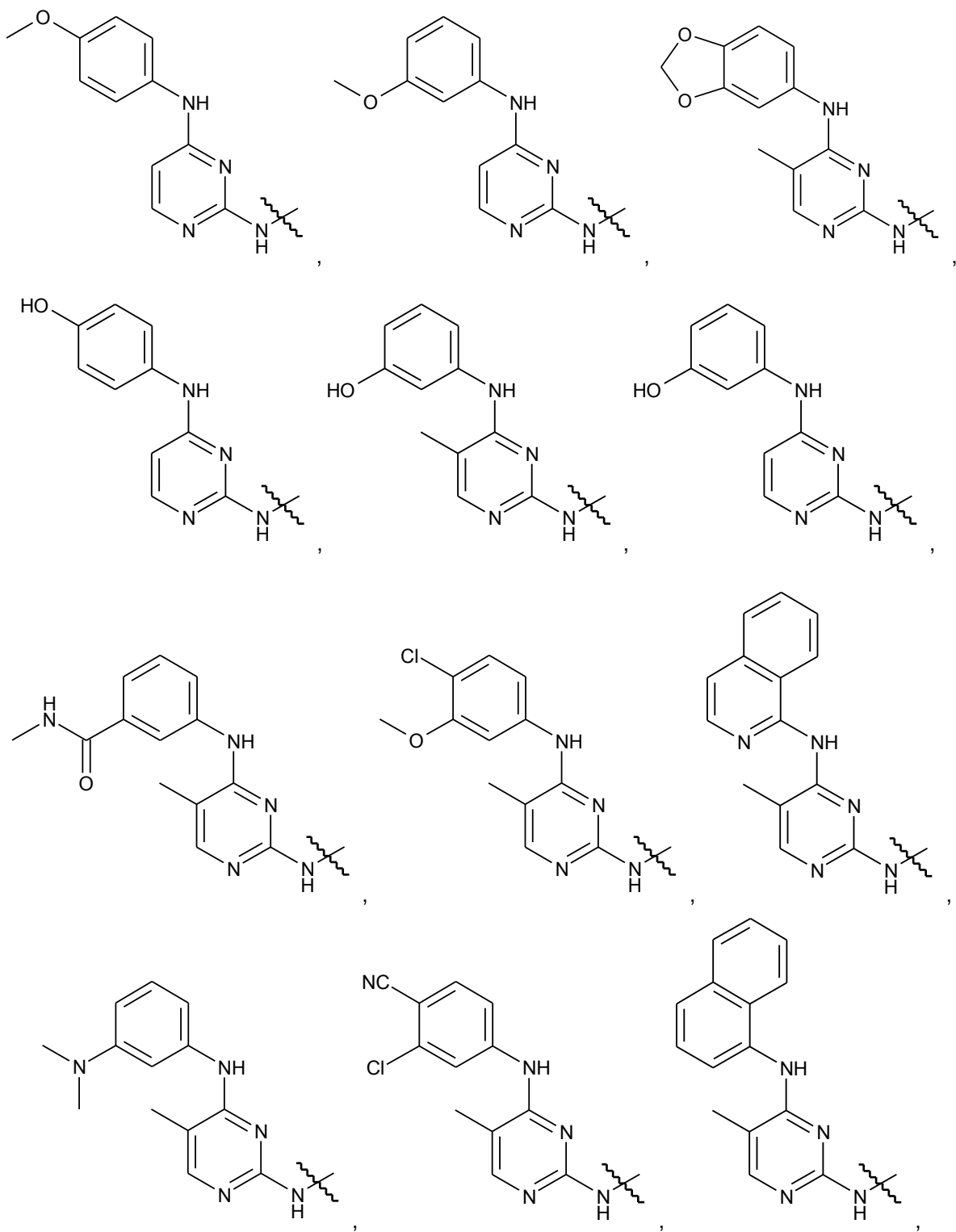
,



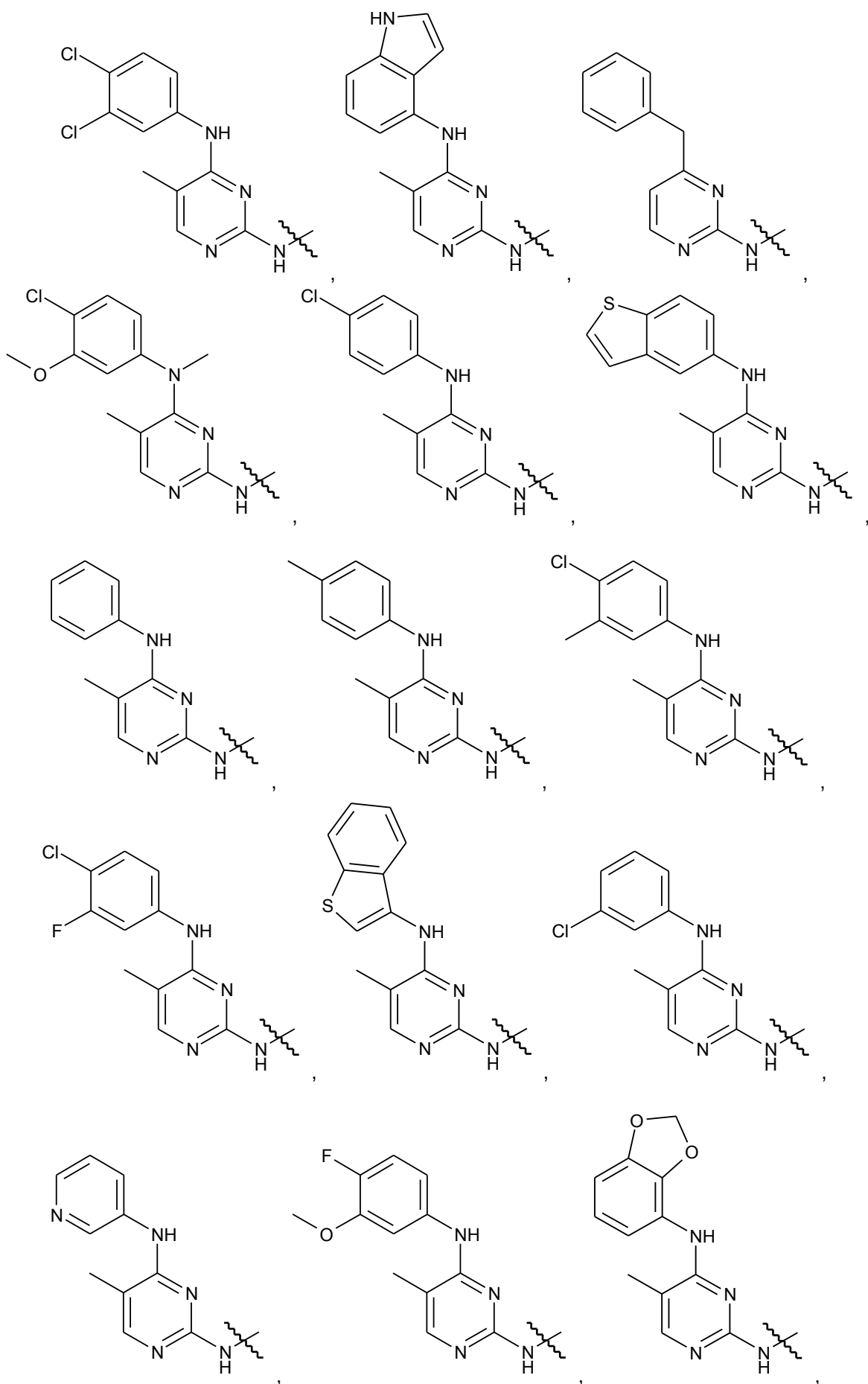
,



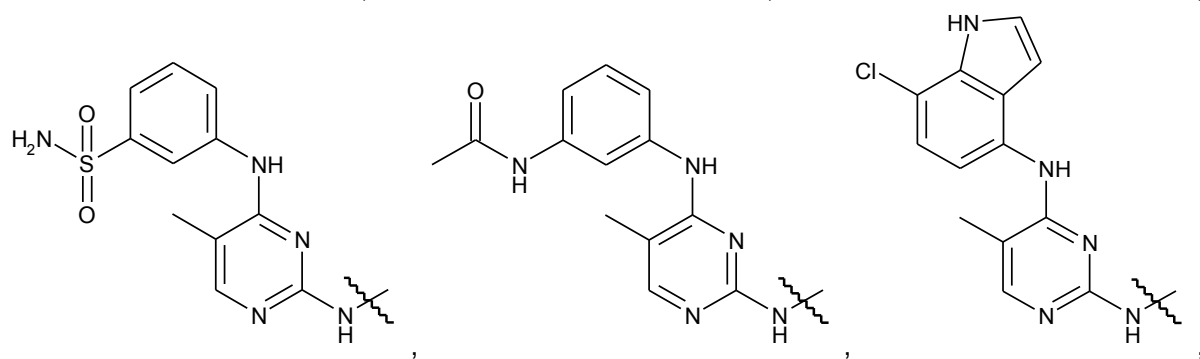
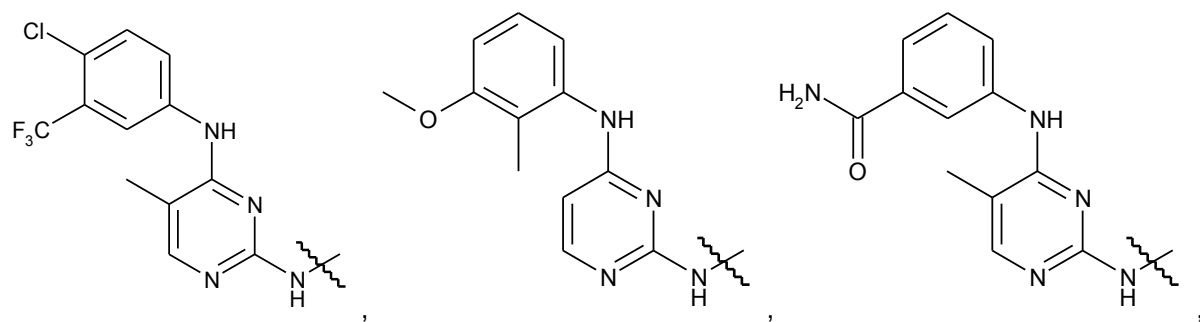
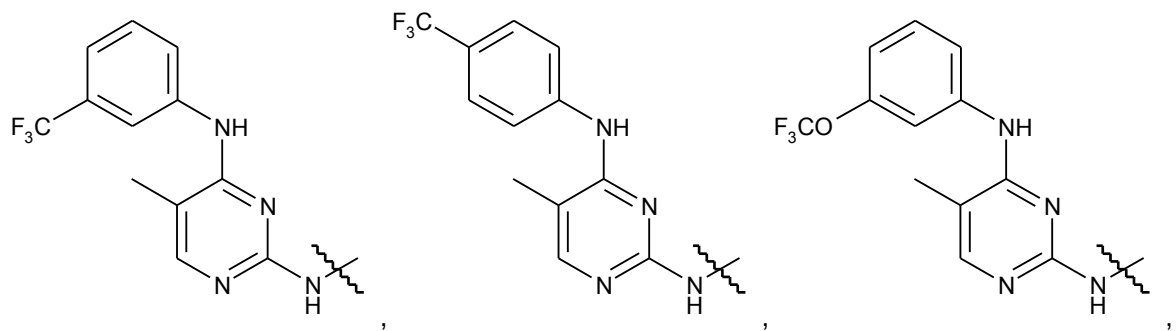
,



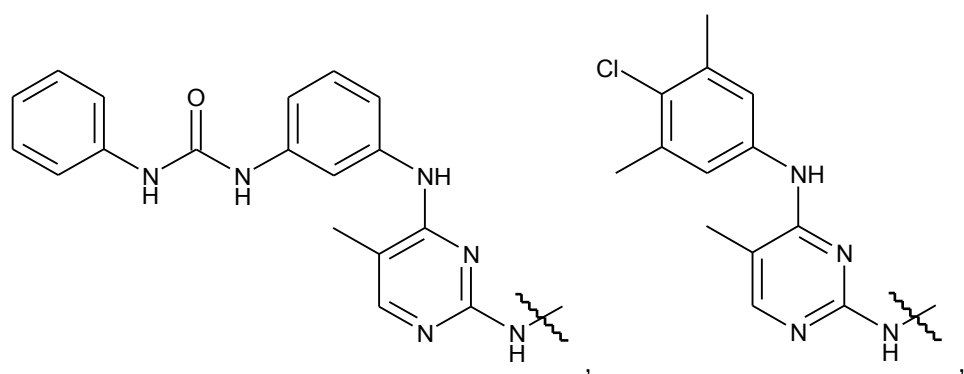
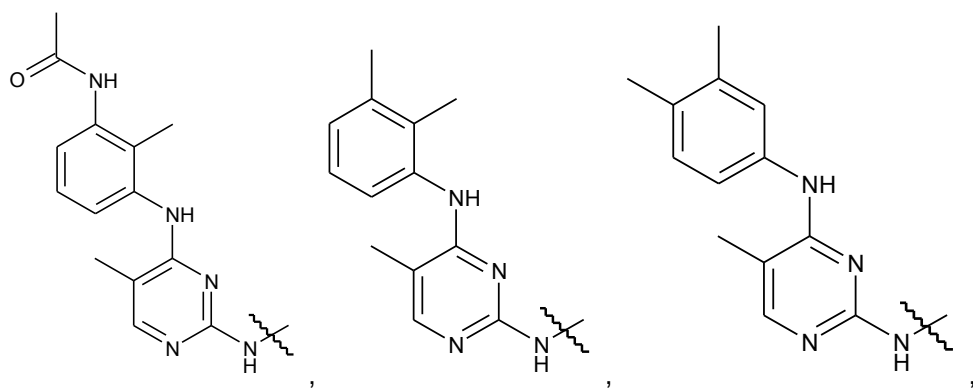
5

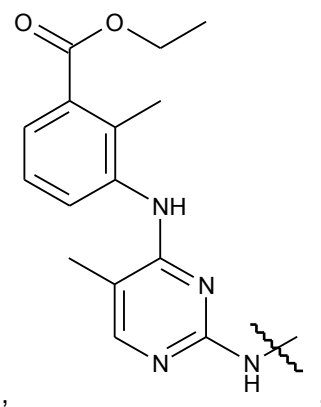
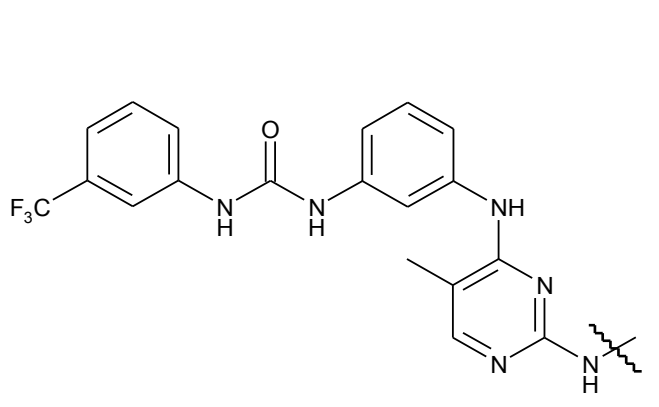
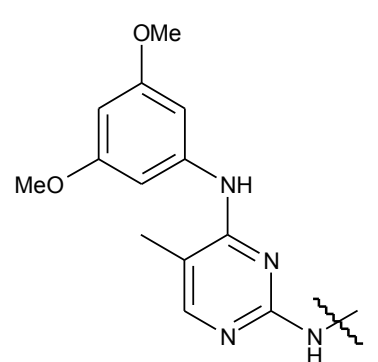
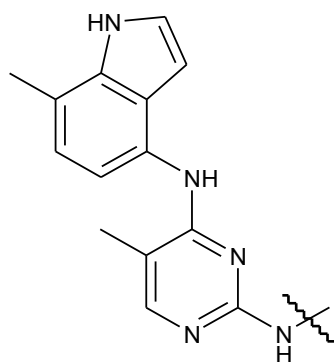
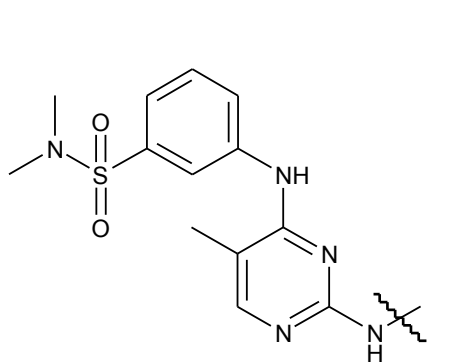
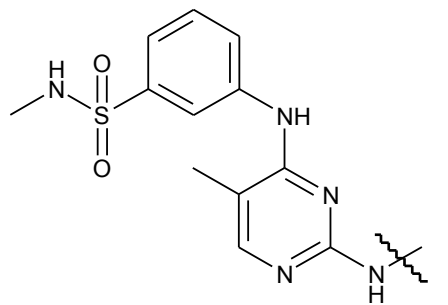
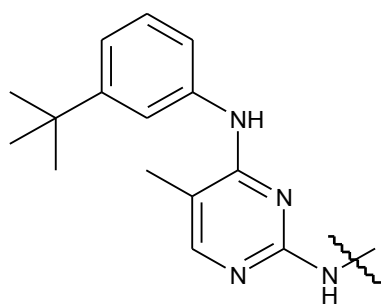


5

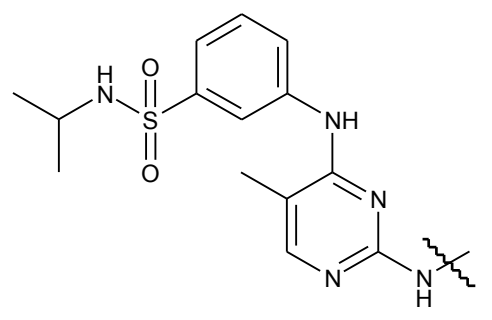
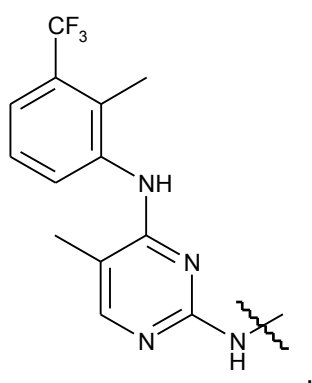
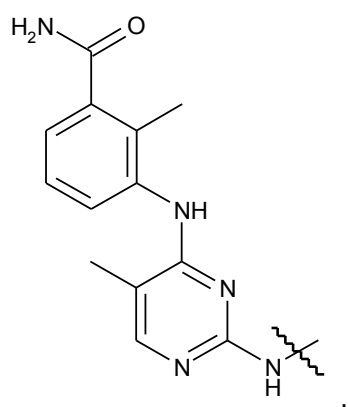


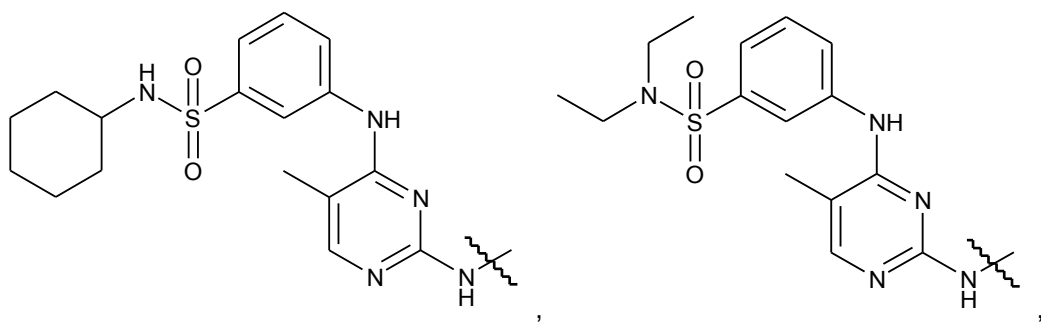
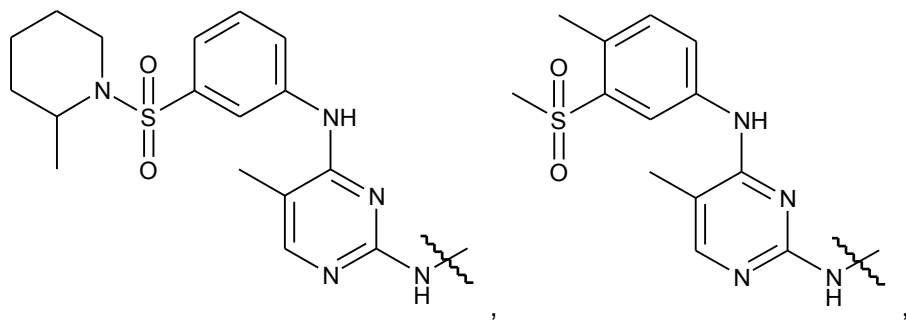
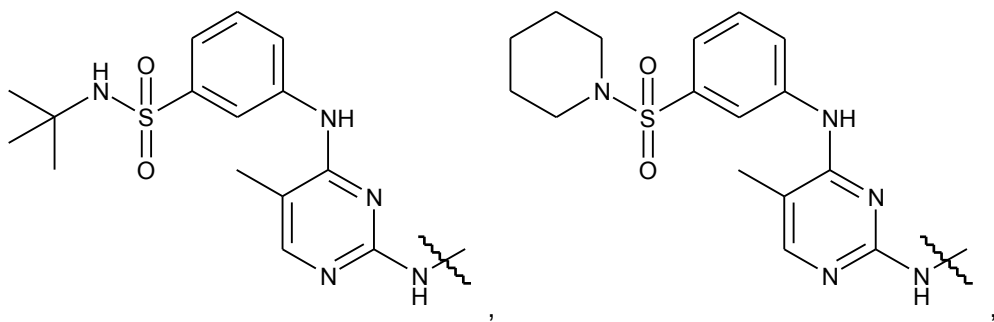
5



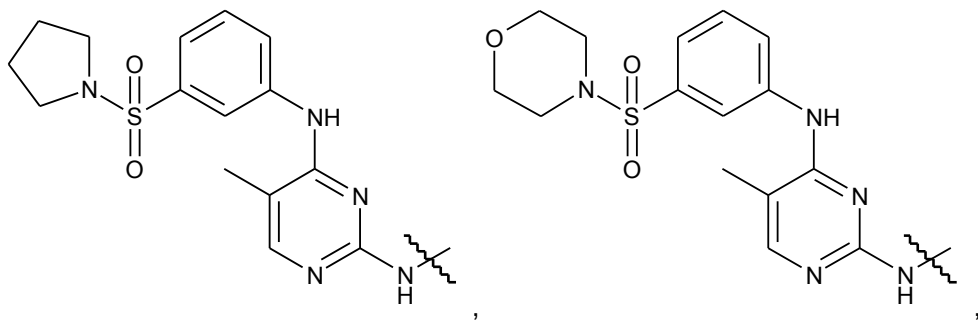
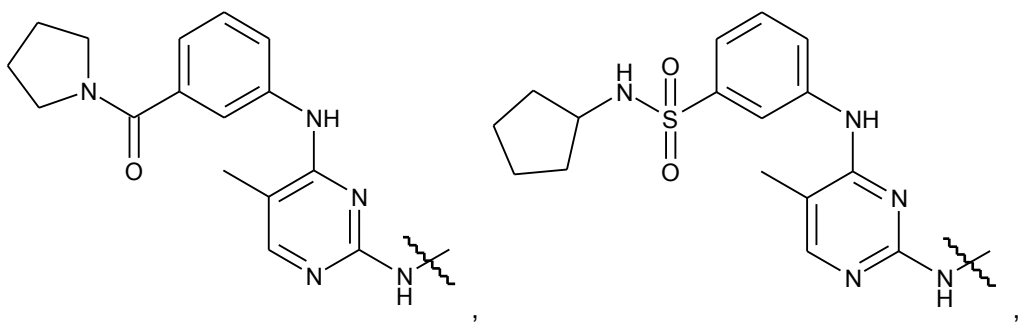


5

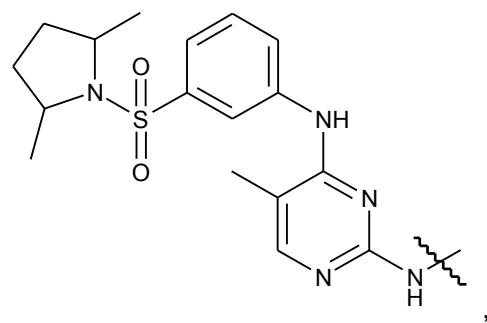
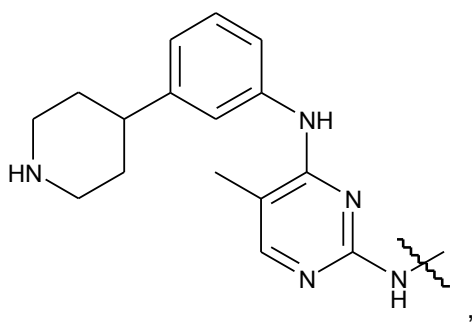
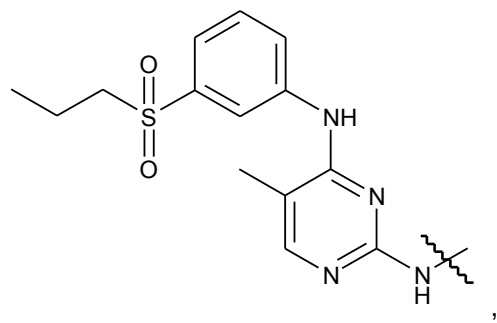
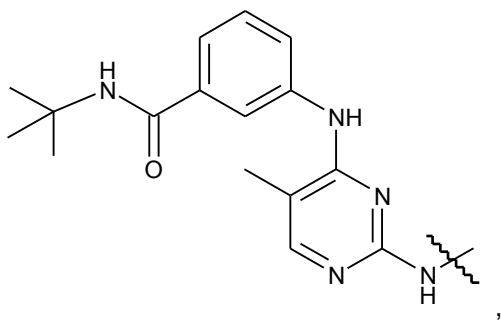
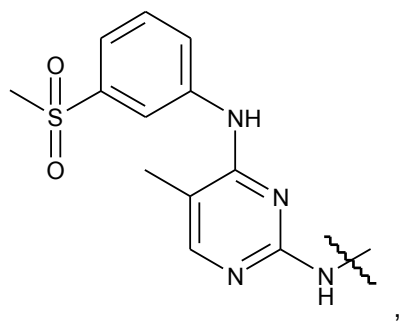
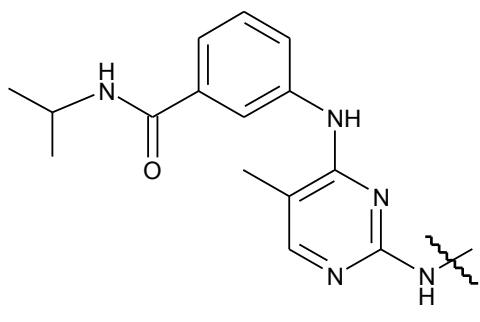




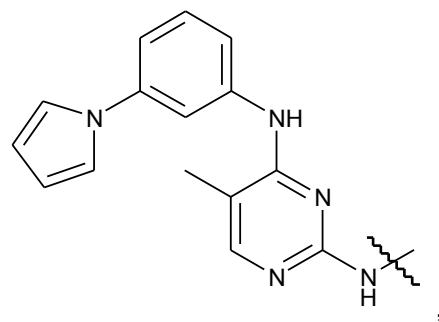
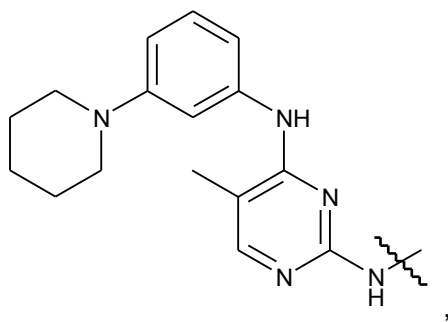
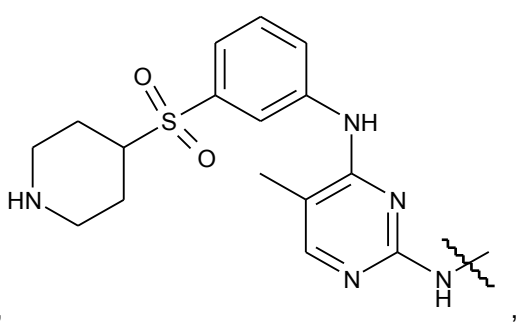
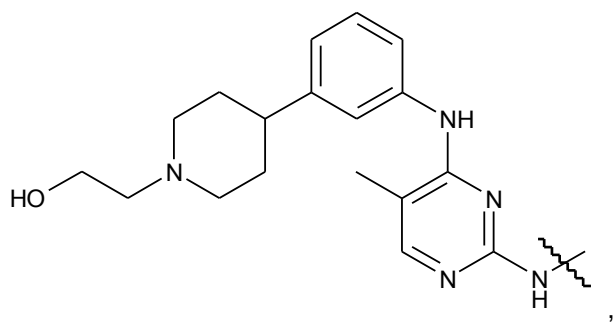
5



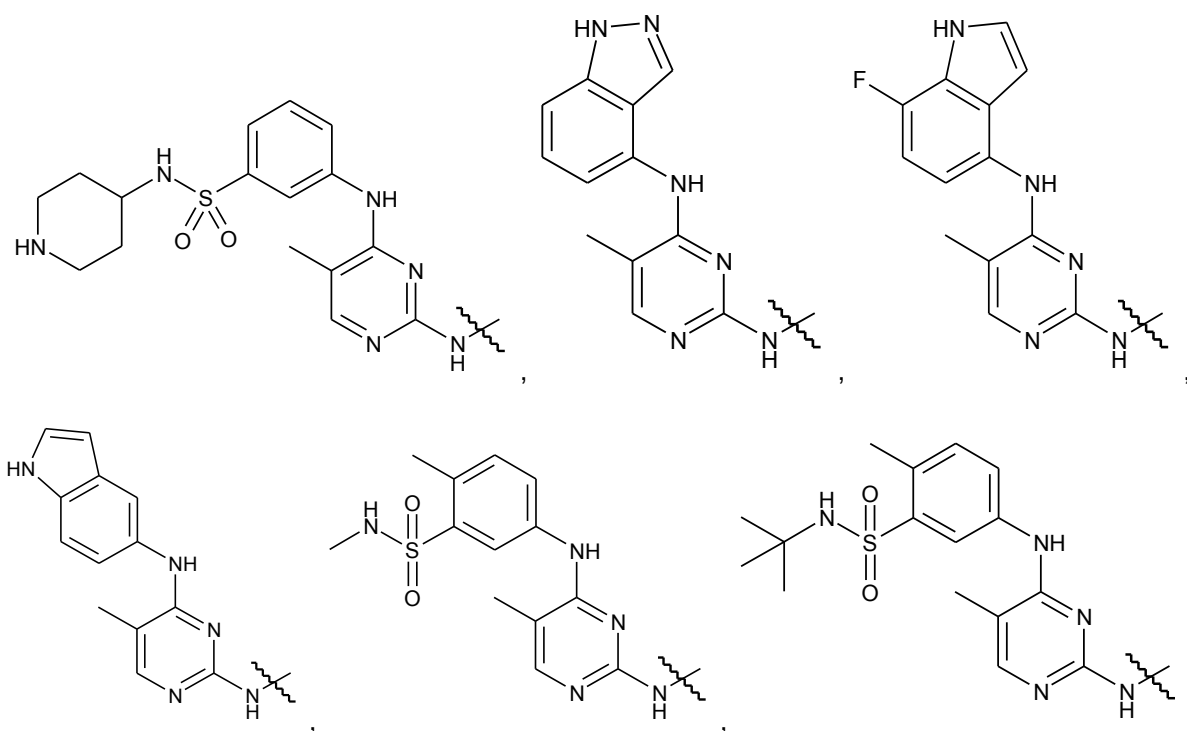
10



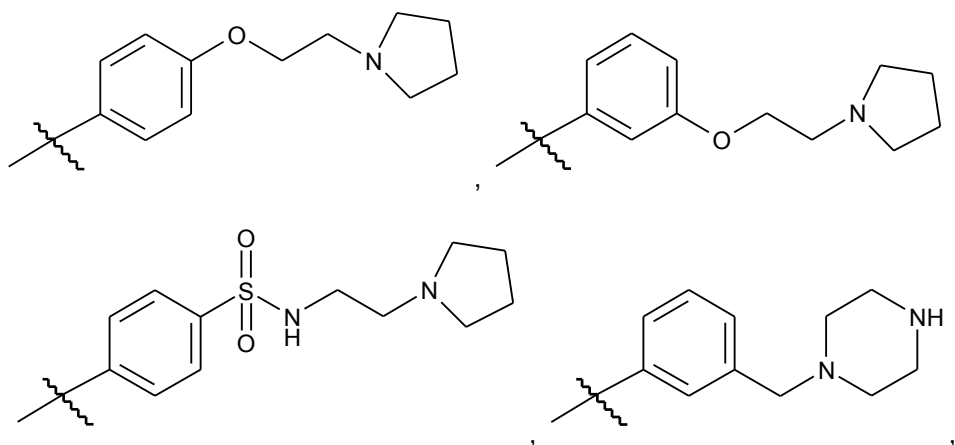
5



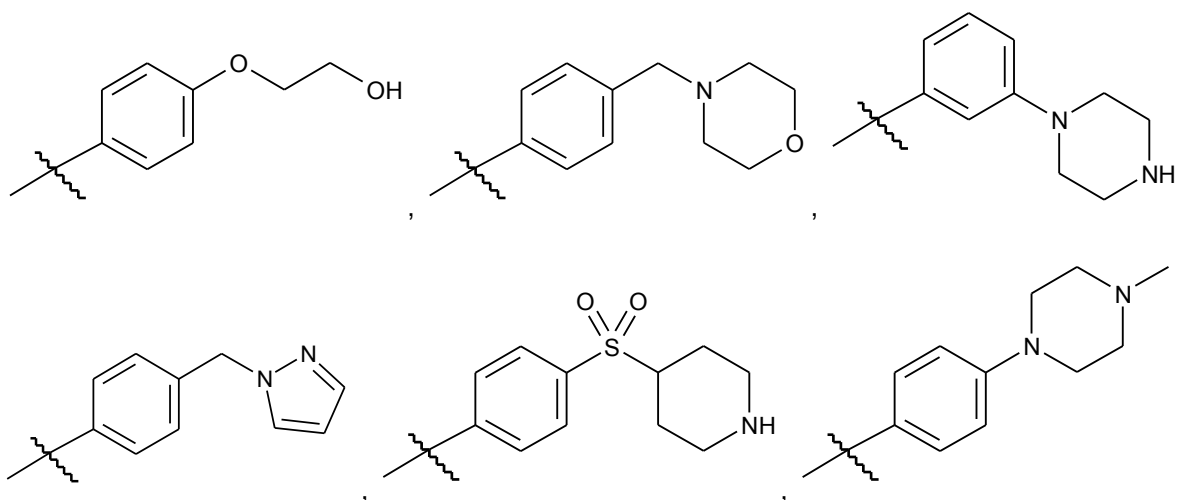
10



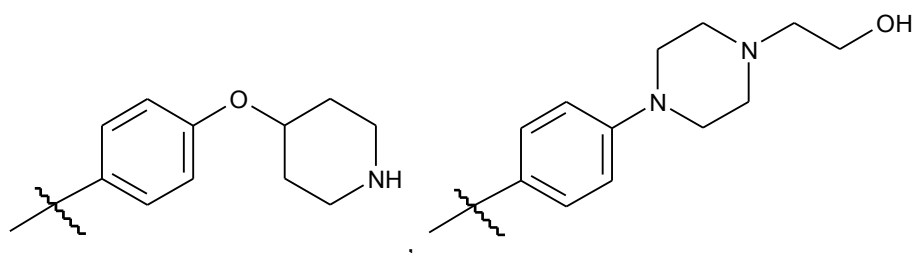
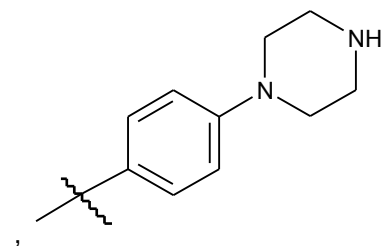
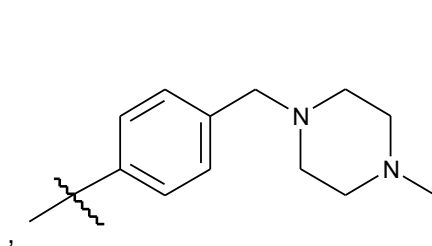
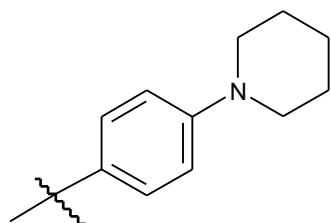
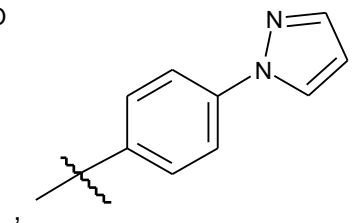
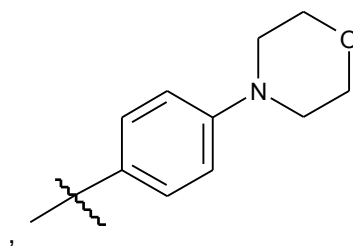
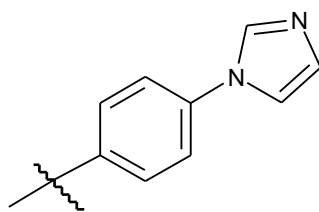
- 5 Частиною С у показаній вище структурі (Z) може бути будь-яка частина, вибрана серед таких груп:



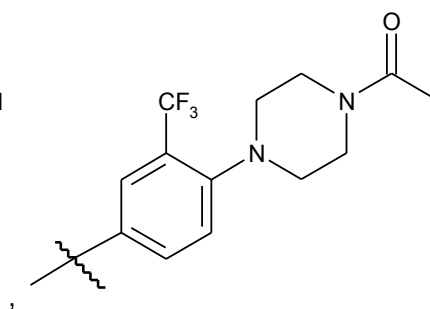
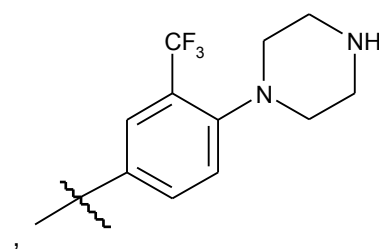
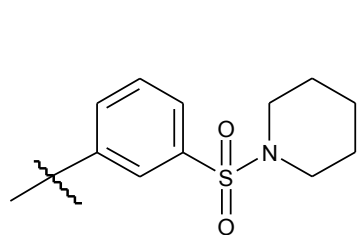
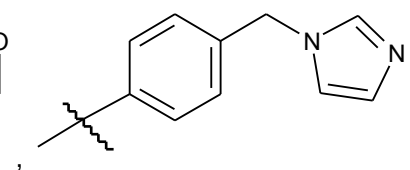
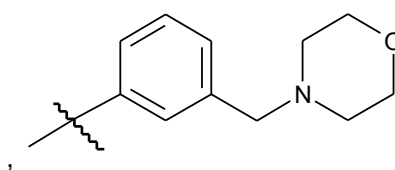
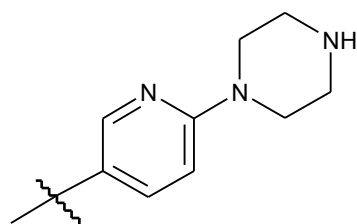
10



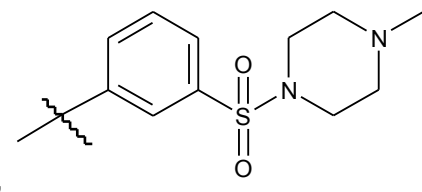
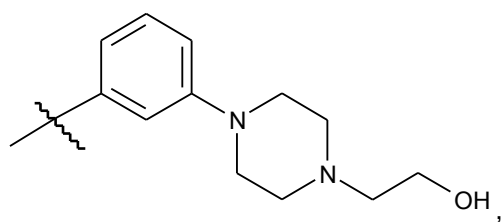
15

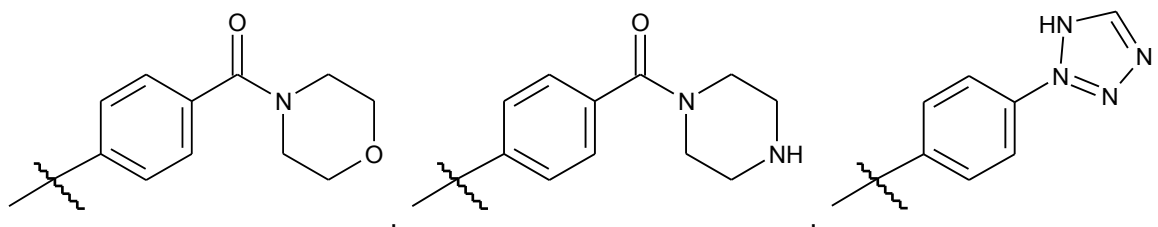
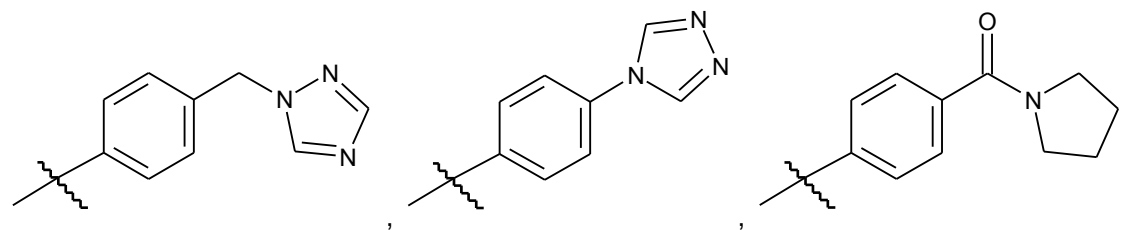
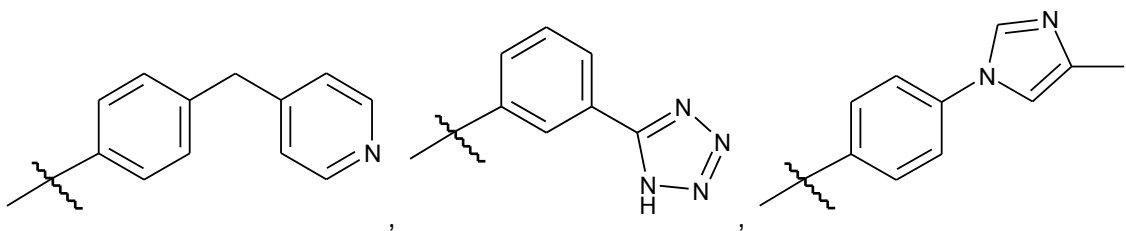
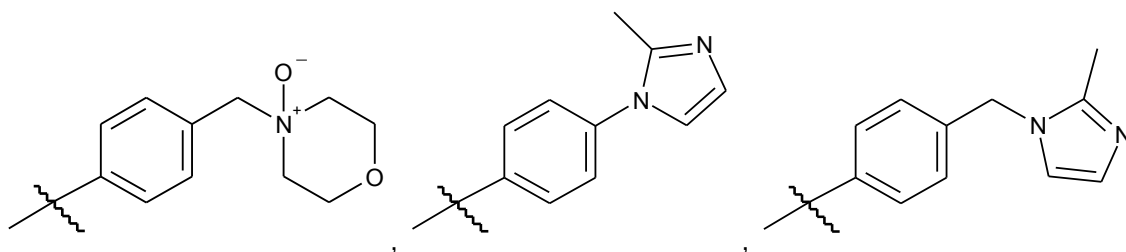
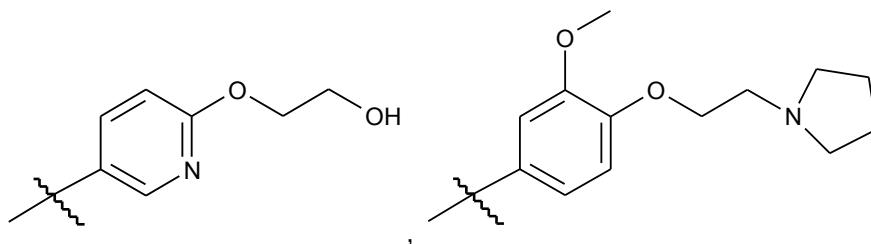
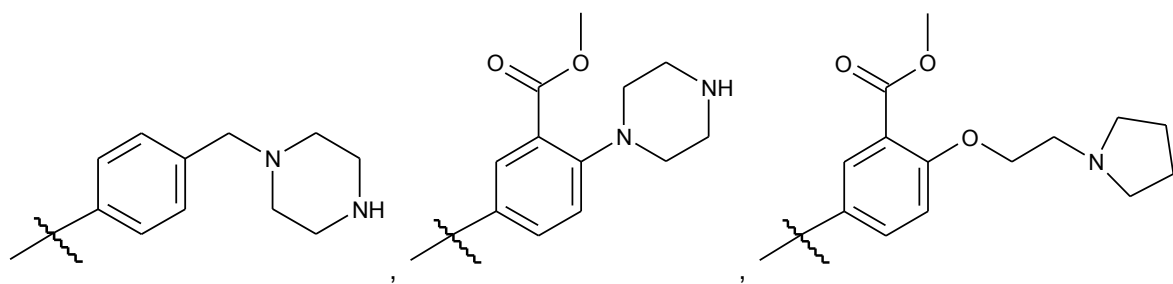


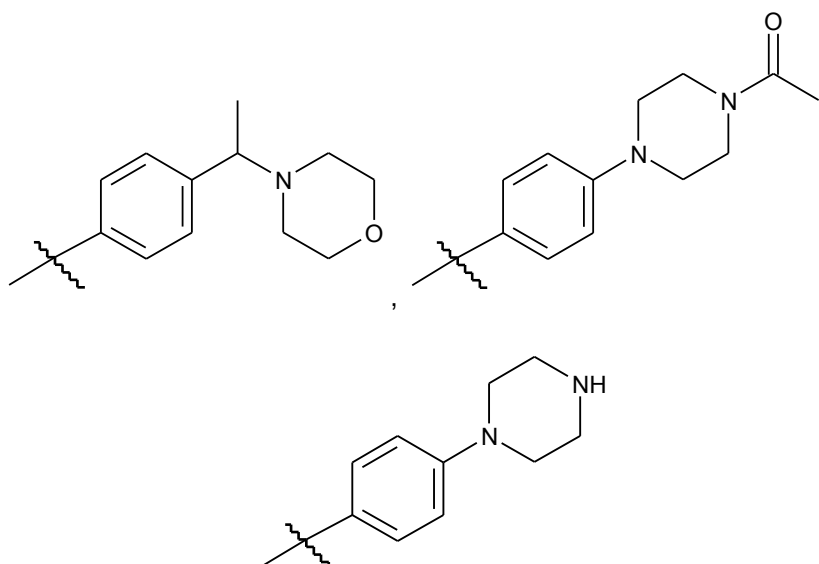
5



10







та

Сполуки за даним винаходом, або їхні фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати, кристалічні форми та індивідуальні діастереомери, введені відокремлено або в комбінації з іншими терапевтичними засобами (наприклад, хімотерапевтичними засобами або білковими терапевтичними засобами, описаними нижче), можуть застосовуватися в лікуванні різноманітних розладів, включаючи, наприклад, мієлопроліферативні розлади, проліферативну діабетичну ретинопатію та інші асоційовані з ними розлади, пов'язані з розвитком кровоносних судин, включаючи тверді пухлини та інші види раку, очні хвороби, запалення, псоріаз і вірусну інфекцію. Лікуванню при цьому можуть піддаватися різноманітні види раку, включаючи рак травного та шлунково-кишкового тракту, рак товстої кишки, рак печінки, рак шкіри, рак молочної залози, рак яєчників, рак простати, лімфому, лейкемію (включаючи гостру мієлогенну лейкемію і хронічну мієлогенну лейкемію), рак нирок, рак легенів, рак м'язів, рак кісток, рак сечового міхура, рак мозку.

Піддаватися лікуванню за допомогою сполук і способів згідно з винаходом можуть також такі хвороби і розлади, як, наприклад, утворення нових судин в очах, дитяча гемангіома, киснева недостатність органів, судинна гіперплазія, відторгнення трансплантата органу, звичайний вовчак, множинний склероз, ревматоїдний артрит, псоріаз, діабет 1 типу та ускладнення від діабету, запальні хвороби, гострий панкреатит, хронічний панкреатит, астма, алергії, респіраторний дистрес-синдром у дорослих, серцево-судинні хвороби, хвороби печінки, інші розлади крові, астма, риніт, atopічний дерматит, аутоімунні розлади щитовидної залози, виразковий коліт, хвороба Крона, метастатична меланома, саркома Капоші, множинна мієлома, стани, асоційовані з цитокінами, та інші аутоімунні хвороби, включаючи гломерулонефрит, склеродермію, хронічний тиреоїдит, хворобу Грейвса, аутоімунний гастрит, аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунну нейтропенію, тромбоцитопенію, atopію (наприклад, алергічну астму, atopічний дерматит та алергічний риніт), хронічний активний гепатит, міастенію гравіс, множинний склероз, запальну хворобу кишечника, реакцію "трансплантат проти носія", нейродегенеративні хвороби, включаючи мотонейронну хворобу, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Хантінгтона, церебральну ішемію та нейродегенеративну хворобу, викликану травматичним ушкодженням, удар, глютаматну нейротоксичність або гіпоксію, ішемічне або реперфузійне ушкодження при ударі, ішемію міокарда, ниркову ішемію, серцеві напади, серцеву гіпертрофію, атеросклероз та артеріосклероз, кисневу недостатність органів та агрегацію тромбоцитів.

Крім того, лікуванню за допомогою сполук і способів згідно з винаходом можуть також такі хвороби і розлади, як, наприклад, клітинно-опосередкована гіперчутливість (алергічний контактний дерматит, алергічний пневмоніт), ревматичні хвороби (наприклад, системний червоний вовчак (SLE: systemic lupus erythematosus), ювенільний артрит, синдром Шергена, склеродермія, поліміозит, анкілозивний спондилоартрит, псоріатичний артрит), вірусні хвороби (вірус Епштейна-Бара, гепатит В, гепатит С, ВІЛ, вірус людського Т-клітинного лейкозу HTLV1, вірус Вайцела-Зостера (Vaccinia-Zoster), вірус людської папіломи), харчова алергія, запалення шкіри та імунна супресія, викликана твердими пухлинами.

Винаходом пропонуються також промислові вироби, які можуть мати пакувальний матеріал і фармацевтичний склад, що міститься в цьому пакувальному матеріалі. Пакувальний матеріал

може мати етикетку з інформацією про те, що даний фармацевтичний склад може застосовуватися в лікуванні одного чи більше перелічених вище розладів.

Фармацевтичний склад може містити сполуку згідно з даним винаходом. Окрім сполуки за даним винаходом, запропонований фармацевтичний склад може містити також інші терапевтичні засоби, а в його готуванні можуть використовуватися, наприклад, звичайні тверді або рідкі носії чи розріджувачі, а також фармацевтичні добавки типів, що відповідають вибраному способу введення (наприклад, ексципієнти, сполучні, консерванти, стабілізатори, коригенти смаку та запаху тощо), відповідно до методів, використовуваних при готуванні фармацевтичних препаратів.

Таким чином, в одному з варіантів здійснення даного винаходу пропонується фармацевтичний склад, який поряд зі сполукою згідно з винаходом містить терапевтичний засіб. Концентрація сполуки в такому складі є такою, щоб забезпечувати ефективне лікування, наприклад, раку або іншої хвороби чи розладу із числа перелічених вище.

Сполуки за даним винаходом можуть використовуватися в терапевтичних складах в їхній природній формі або у формі солей. Придатними для цього фармацевтично прийнятними нетоксичними солями можуть бути солі приєднання основ (утворені з вільними карбоксильними або іншими аніонними групами), котрі можуть одержуватися із неорганічних основ (наприклад, гідроксидів натрію, калію, амонію, кальцію або заліза) або органічних основ (наприклад, ізопропіламіну, триметиламіну, 2-етиламіноетанолу, гістидину, прокаїну тощо). Це можуть бути також солі приєднання кислот з будь-якими вільними катіонними групами і в загальному випадку утворюватися з такими неорганічними кислотами, як соляна, сірчана або фосфорна, чи з такими органічними кислотами, як оцтова, лимонна, р-толуолсульфонова, метансульфонова, щавлева, винна, міндальна та інші кислоти.

Придатними для використання в даному винаході можуть бути також солі амінів, утворені шляхом протонування аміногрупи неорганічними кислотами, наприклад, соляною кислотою, бромистоводневою кислотою, йодистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою і т. п. Придатними є також солі амінів, утворені шляхом протонування аміногрупи відповідними органічними кислотами, наприклад р-толуолсульфоною кислотою, оцтовою кислотою, метансульфоною кислотою і т. п. Додатковими ексципієнтами, придатними для застосування на практиці в даному винаході, є звичайні відповідні матеріали, відомі фахівцям у даній галузі, і, зокрема, матеріали, зазначені у Фармакопеї США (United States Pharmacopeia Vol. XXII) та в Державному фармакологічному довіднику (National Formulary Vol. XVII, U.S. Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, MD (1989)), відповідні вмісти яких включені тут шляхом посилання. Крім того, винаходом охоплюються також поліморфні модифікації запропонованих сполук.

Фармацевтичні склади за даним винаходом можуть уводитися будь-яким придатним способом, наприклад: пероральним у формі таблеток, капсул, гранул або порошків; під'язиковим; трансбукальним; парентеральним і зокрема, наприклад, методами підшкірних, внутрішньовенних, внутрішньом'язових, внутрішньооболонкових та внутрішньоогрудкових ін'єкцій або вливань (у формі, наприклад, стерильних водних або неводних розчинів або суспензій для ін'єкцій); назальним за допомогою, наприклад, інгаляційного розпорощувача; місцевим, наприклад, у формі крему або мазі; чи ректальним у формі, наприклад, супозиторіїв. Їх лікарські форми при цьому будуть містити нетоксичні, фармацевтично прийнятні носії або розріджувачі. Запропоновані сполуки можуть уводитися, наприклад, у формі, розрахованій на негайне вивільнення або у формі, розрахованій на пролонговане вивільнення. Форми як для негайного вивільнення, так і для пролонгованого вивільнення активного інгредієнта, можуть готуватися із відповідного фармацевтичного складу, що містить сполуки згідно з винаходом, або, особливо це стосується форм для пролонгованого вивільнення, із застосуванням таких пристроїв, як підшкірні імпланти та осмотичні насоси. Крім того, сполуки згідно з винаходом можуть уводитися ліпосомальним способом.

Окрім приматів і, зокрема, людей, лікуванню за допомогою даного винаходу можуть піддаватися інші різноманітні види ссавців, включаючи, наприклад, корів, овець, кіз, коней, собак, котів, морських свинок, щурів та інші види великої рогатої худоби, овечих, конячих, псових, котячих, гризунів або мишачих. Проте, даний винахід може застосовуватися також до інших видів тварин і зокрема, наприклад, до пташиних (наприклад, курей).

Фармацевтичні склади для введення сполук згідно з варіантом здійснення винаходу, що розглядається, самих або в комбінації з іншими терапевтичними засобами, можуть готуватися в зручній лікарській формі за допомогою будь-яких процесів, відомих фахівцям у галузі фармацевтики. Такі процеси, так чи інакше, повинні включати у себе приведення активного інгредієнта у сполучення з носієм, який утворюється одним чи більше допоміжними

інгредієнтами. У загальному випадку такі фармацевтичні склади готують шляхом однорідного та тісного приведення активного інгредієнта у сполучення з рідким носієм або тонко здрібненим твердим носієм, або з тим та іншим, а потім у разі потреби - надання продукту бажаної форми препарату. До фармацевтичного складу активна сполука входить у кількості, достатній для створення потрібного терапевтичного впливу на розвиток або стан хвороби. Фармацевтичні склади, які містять активний інгредієнт, можуть мати форму, що відповідає їх пероральному введенню, тобто форму таблеток, пастил, коржів, водних або масляних суспензій, дисперсних порошків або гранул, емульсій, твердих або м'яких капсул, сиропів або еліксири.

Склади, призначені для перорального застосування, можуть готуватися за допомогою будь-яких процесів, відомих фахівцям у галузі виготовлення фармацевтичних виробів, і такі склади можуть містити один чи більше засобів, вибраних із сукупності, що складається із засобів підсолоджування, ароматизаторів, барвників і консервантів, які дозволяють надавати препаратам фармацевтичної та смакової привабливості. Таблетки містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичними, фармацевтично прийнятними ексципієнтами, придатними для виготовлення таблеток. Цими ексципієнтами можуть бути, наприклад: інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулювальні та дезінтегрувальні засоби, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; сполучні засоби, наприклад крохмаль, желатин або гуміарабік; і змашувальні засоби, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть не мати покриття або ж можуть покриватися за допомогою відомих методів для гальмування процесів їх дезінтеграції та поглинання у шлунково-кишковому тракті і таким чином підтримувати їхню дію впродовж тривалого часу. Для цього можуть застосовуватися такі матеріали пролонговування, як моностеарат гліцерилу або дистеарат гліцерилу. Таблетки можуть покриватися також для створення осмотичних терапевтичних препаратів з регульованим вивільненням активного інгредієнта.

Препарати для перорального вживання можуть бути також у формі твердих желатинових капсул, у котрих активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у формі м'яких желатинових капсул, у котрих активний інгредієнт змішаний з водою або з масляним середовищем, наприклад арахісовою олією, рідким парафіном або оливковою олією.

Водні суспензії містять активні матеріали в суміші з ексципієнтами, придатним для виготовлення водної суспензії. Такими ексципієнтами, що служать суспендувальними засобами, можуть бути, наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і гуміарабік; диспергувальними або змочувальними засобами можуть бути фосфатид природного походження, наприклад лецитин, або продукти конденсації оксиду алкілену з жирними кислотами, наприклад поліоксіетиленстеарат, або продукти конденсації оксиду етилену з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад гептадекаетиленоксидетанол, або продукти конденсації оксиду етилену з частковими естерами, отриманими із жирних кислот і гекситолу, такі як поліоксіетилен-сорбітол-моноолеат, або продукти конденсації оксиду етилену з частковими естерами, отриманими із жирних кислот та ангідридів гекситолу, наприклад поліетилен-сорбітан-моноолеат. Як солюбілізатор використовуватися може також поліетиленгліколь. Водні суспензії можуть містити також консерванти, наприклад етил або л-пропіл, р-гідроксибензоат, барвники, ароматизатори, підсолоджувальні засоби, такі як сахароза або сахарин.

Масляні суспензії можуть готуватися шляхом суспендування активного інгредієнта, наприклад, в арахісовій, оливковій, кунжутній чи кокосовій олії, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити згущувальний засіб, наприклад віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Для надання пероральному препарату приємних смакових якостей у нього можуть додаватися перелічені вище підсолоджувальні засоби та ароматизатори. Консервантами для таких складів можуть служити антиоксидантні добавки, такі як аскорбінова кислота.

У формі дисперсних порошків чи гранул, придатних для готування водних суспензій шляхом додавання води, активний інгредієнт використовують у суміші з диспергувальним або змочувальним засобом, суспендувальним засобом і консервантом або консервантами. Придатними для цього є такі самі диспергувальні чи змочувальні засоби та суспендувальні засоби, що були перелічені вище. Можуть використовуватися і додаткові ексципієнти, наприклад, підсолоджувачі, коригенти смаку та запаху, а також барвники.

Підсолоджувальні засоби, наприклад гліцерин, пропіленгліколь, сорбітол або сахароза, можуть входити до складів препаратів разом з сиропами та еліксирами. Такі препарати можуть містити також заспокійливий засіб, консервант коригенти смаку та запаху, а також барвники.

5 Фармацевтичні склади згідно з винаходом можуть мати форму стерильних водних або масляних суспензій для ін'єкцій. Така суспензія може готуватися за допомогою загальновідомих процесів, використовуючи такі самі, як описано вище, диспергувальні або змочувальні та суспендувальні засоби. Стерильний препарат для ін'єкцій може також мати форму стерильного розчину або суспензії для ін'єкцій у прийнятному для парентерального введення розріджувачу чи розчиннику або співрозчиннику, з комплексуютьовувальним або з диспергувальним засобом, 10 або з ексципієнтом чи їх комбінацією, якими можуть служити, наприклад, 1,3-бутандіол, поліетиленгліколі, поліпропіленгліколі, етанол або інші спирти, повідони, поверхнево-активні речовини TWEEN різноманітних марок, натрійдодецилсульфат, натрійдеоксихолат, диметилацетамід, полісорбати, поллоксамери, циклодекстрини, ліпіди, та ексципієнти, такі як неорганічні солі (наприклад, хлорид натрію), буферні засоби (наприклад, цитрат натрію, фосфат натрію) і цукри (наприклад, сахарозу і декстрозу). Носіями та розчинниками, придатними для використання в даних препаратах, є водні та декстрозні розчини, розчини Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендувальне середовище зазвичай можуть використовуватися стерильні жирні масла. Для цього придатним є будь-яке заспокійливе жирне масло, включаючи синтетичні моно- та дигліцериди. Крім того, у препаратах 15 для ін'єкцій застосування знаходять жирні кислоти і, зокрема, олеїнова кислота.

Залежно від стану, що піддається лікуванню, приготовані відповідним чином фармацевтичні склади можуть вводитися як системно, так і локально. Методи їх готування і введення докладно описані в останньому виданні ["Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co, Easton Pa.] Придатними для цього способами постачання препарату є, наприклад, пероральне 20 введення та введення крізь слизову оболонку, а також парентеральний спосіб, включаючи внутрішньом'язовий, підшкірний, інтрамедулярний, внутрішньооболонковий, внутрішньошлунковий, внутрішньовенний, інтраперитонеальний та інтраназальний шляхи введення. Для введення шляхом ін'єкцій фармацевтичні склади за даним винаходом можуть готуватися у водних розчинах. Кращими для цього є фізіологічні буферні розчини, такі як розчин Хенкса (Hanks), розчин Рінгера та відповідним чином буферизований фізіологічний розчин. Для введення в тканини або клітини у препаратах використовуються пенетранти, що відповідають бар'єру, який потрібно долати. Такими пенетрантами є відповідні речовини, загальновідомі в даній галузі. Фармацевтичні препарати для парентерального введення містять водні розчини активних сполук у водорозчинній формі. Крім того, суспензії активних сполук можуть 30 готуватися у відповідних масляних суспензіях для ін'єкцій. Придатними для них ліпофільними розчинниками та носіями є, в тому числі, жирні масла, такі як кунжутна олія, та синтетичні естери жирних кислот, такі як етилолеат та тригліцериди, а також ліпосоми. Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, що підвищують в'язкість суспензії, а саме натрійкарбоксиметилцелюлозу, сорбітол або декстран. У разі потреби така суспензія може 40 містити також стабілізатори або засоби підвищення розчинності сполук, придатні для готування розчинів високої концентрації.

Сполуки за даним винаходом можуть постачатися також у формі супозиторіїв для ректального введення ліків. Такі склади можна готувати шляхом змішування ліків з відповідним 45 неподразливим ексципієнтом, який є твердим при нормальній температурі і рідким при ректальній температурі, і буде плавитися у прямій кишці, вивільняючи ліки. Придатними для такого ексципієнта матеріалами є масло какао і поліетиленгліколі.

Для місцевого введення використовують креми, мазі, гелі, розчини, суспензії тощо, в котрих містяться сполуки за даним винаходом. (Для цілей даного винаходу препарати для місцевого введення готують також у формі рідини для полоскання рота і горла).

50 В одному з варіантів здійснення винаходу запропоновані сполуки вводять пацієнту, що потребує такого лікування, у комбінації з протизапальним засобом, антигістамінами, хіміотерапевтичним засобом, імуномодулятором, терапевтичним антитілом або інгібітором протеїнкінази, наприклад, інгібітором тирозинкінази. Придатними для цього хіміотерапевтичними засобами є, наприклад: антиметаболіти, такі як метотрексат, засоби зшивання ДНК, такі як цисплатин та карбоплатин; алкілувальні засоби, такі як канбузил; 55 інгібітори топоізомерази I, такі як дактиноміцин; інгібітори мікроканальців, такі як таксол (паклітаксол), і т. п. Серед інших придатних хіміотерапевтичних засобів можна назвати, наприклад, вінка-алкалоїд, антибіотик мітоміцинового типу, антибіотик блеоміцинового типу, антифолат, колхіцин, демеколін, етопозид, таксан, антрацикліновий антибіотик, доксорубіцин, 60 даунорубіцин, карміноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоксантрон, 4-диметоксидауноміцин, 11-

дезоксидаунорубіцин, 13-дезоксидаунорубіцин, адріаміцин-14-бензоат, адріаміцин-14-октаноат, адріаміцин-14-нафталінацетат, амсакрин, кармустин, циклофосфамід, цитарабін, етопозид, ловастатин, мелфалан, топотекан, оксалаплатин, хлорамбуцил, метатрексат, ломустин, тіогуанін, аспарагіназа, вінбластин, віндезин, тамоксифен та мехлоретамін. Серед придатних

 5 терапевтичних антитіл можна назвати такі: антитіла проти білка HER2, такі як трастузумаб; антитіла проти факторів росту або рецепторів факторів росту, такі як бевацизумаб, націлений на фактор росту судинного ендотелію, та OSI-774, націлений на епідермальний фактор росту; антитіла, спрямовані проти рецепторів інтегрину, такі як Вітаксин (відомий також під назвою

 10 MEDI-522), і т. п. До числа протиракових засобів, придатних до застосування у складах і способах, запропонованих даним винаходом, можна віднести, наприклад, такі класи: 1) алкалоїди, включаючи, інгібітори мікроканальців (наприклад, Вінкрисин, Вінбластин і Віндезин тощо), стабілізатори мікроканальців (наприклад, Паклітаксел [Таксол] і Доцетаксел, Таксотере тощо), та інгібітори хроматинової функції, включаючи інгібітори топоізомерази, такі як епіподофілотоксини (наприклад, Етопозид [VP-16] і Теніпозид [VM-26] тощо), і засоби,

 15 спрямовані на топоізомеразу I (наприклад, Камптотецин та Ізиринотекан [CPT-11] тощо); 2) ковалентні засоби зв'язування ДНК [алкілувальні засоби], включаючи азотні гірчичники (наприклад, Мехлоретамін, Хлорамбуцил, циклофосфамід, Іфосфамід і Бусульфан [Мілеран] тощо), нітрозосечовини (наприклад, Кармустин, Ломустин і Семустин тощо), та інші алкілувальні засоби (наприклад, Дакарбазин, Гідроксиметилмеламін, Тіотепа і Мітоцицин: тощо); 3)

 20 нековалентні засоби зв'язування ДНК [протиухлинні антибіотики], включаючи інгібітори нуклеїнових кислот (наприклад, Дактиноміцин [Актиноміцин D] тощо), антрацикліни (наприклад, Даунорубіцин [Дауноміцин і Церубідин], Доксорубіцин [Адріаміцин] та Ідарубіцин [Ідаміцин] тощо), антрацендіони (наприклад, аналоги антрацикліну, такі як [Мітоксантрон] тощо), блеоміцини (Бленоксан) тощо, і плікаміцин (Мітліраміцин) тощо; 4) антиметаболіти, включаючи

 25 антифолати (наприклад, Метотрексат, Фолекс і Мексат тощо), пуринові антиметаболіти (наприклад, 6-Меркаптопурин [6-MP, Пуринтол], 6-тіогуанін [6-TG], Азатіоприн, Ацикловір, Ганцикловір, Хлордезоксіденозин, 2-Хлордезоксіденозин [CdA] і 2'-Дезоксикоформіцин [Пентостатин] тощо), антагоністи піримідину (наприклад, фторпіримідини [наприклад, 5-фторурацил (Адруцил), 5-фтордезоксіуридин (FdUrd) (Флоксуридин)] тощо) і

 30 цитозинарабінозиди (наприклад, Цитозар [ara-C] і Флударабін тощо); 5) ферменти, включаючи, L-аспарагіназу; 6) гормони, включаючи, глюкокортикоїди, такі як антиестрогени (наприклад, Тамоксифен тощо), нестероїдальні антиандрогени (наприклад, Флутамід та ін.) та інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол [Аримідекс] тощо); 7) сполуки платини (наприклад, Цисплатин і Карбоплатин тощо); 8) моноклональні антитіла, кон'юговані з ліками від раку,

 35 токсинами і/або радіонуклідами, тощо; 9) модифікатори біологічної реакції (наприклад, інтерферони [наприклад, DFN-альфа, тощо] та інтерлейкіни [наприклад, IL-2, тощо] і т.п.); 10) засоби адаптивної імунотерапії; 11) гематопоетичні фактори росту; 12) засоби, що викликають диференціацію пухлинних клітин (наприклад, повністю транс-ретиноїна кислота тощо); 13)

 засоби генної терапії; 14) методи протисмислової терапії; 15) пухлинні вакцини; 16)

 40 терапевтичні засоби проти пухлинних метастаз (наприклад, Батимістат тощо); і 17) інгібітори розвитку кровоносних судин.

Фармацевтичний склад і спосіб згідно з даним винаходом можуть включати у себе застосування також інших терапевтично активних сполук відповідно до викладеного в даному описі, які зазвичай застосовуються в лікуванні згаданих вище патологічних станів. Такого роду

 45 іншими терапевтичними засобами можуть бути, наприклад: циклоспорини (наприклад, циклоспорин А), CTLA4-Ig, антитіла, такі як ICAM-3, рецептор анти-IL-2 (Анти-Тас), анти-CD45RB, анти-CD2, анти-CD3 (ОКТ-3), анти-CD4, анти-CDSO, анти-CD86, засоби блокування взаємодії між CD40 і gp39, такі як антитіла, специфічні до CD40 і/або gp39 (тобто CD 154), злиті білки, сконструйовані із CD40 і gp39 (CD40lg і CD8gp39), інгібітори, такі як інгібітори ядерної

 50 транслокації NF-каппа В-функції, такі як дезоксиспергуалін (DSG), інгібітори біосинтезу холестерину, такі як інгібітори HMG CoA редуктази (ловастатин і симвастатин), нестероїдальні протизапальні ліки (NSAID), такі як ібупрофен та інгібітори циклооксигенази, такі як рофекоксиб, стероїди, такі як преднізон або дексаметазон, сполуки золота, антипроліферативні засоби такі як метотрексат, FK506 (такролімус, Програф), мікофенолят-мофетил, цитотоксичні ліки, такі як

 55 азатіоприн і циклофосфамід, інгібітори TNF-а, такі як тенідап, антитіла проти-TNF або розчинний TNF-рецептор і рапаміцин (сиролімус чи Рапамун) або його похідні.

Іншими засобами, які можуть вводитися в комбінації зі сполуками за даним винаходом, є в тому числі білкові терапевтичні речовини, такі як цитокіни, імуномодуляторні засоби та антитіла. Використовуваний тут термін "цитокін" охоплює своїм значенням хемокіни, інтерлейкіни,

 60 лімфокіни, монокіни, колонієстимулювальні фактори, рецептор-асоційовані білки та їхні

функціональні фрагменти. Використовуваний тут термін "функціональний фрагмент" означає поліпептид або пептид, який володіє біологічною функцією або активністю, котра ідентифікується шляхом певного функціонального аналізу.

До числа цитокінів входять поліпептид ІІ, що активує ендотеліальні моноцити (EMAP-II), гранулоцит-макрофаг-CSF (GM-CSF), гранулоцит-CSF (G-CSF), макрофаг-CSF (M-CSF), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 та IL-13, інтерферони і т. п. який асоціюється з конкретною біологічною, морфологічною або фенотипною зміною в клітині або клітинному механізмі.

Коли в комбінації зі сполуками згідно з даним винаходом використовуються інші терапевтичні засоби, вони можуть братися в кількостях, що рекомендуються, наприклад, у довіднику лікаря (Physician Desk Reference (PDR)), або в кількостях, визначених фахівцем у даній галузі іншим чином.

У лікуванні або профілактиці патологічних станів, при котрих відбувається проліферація клітин, доза активного інгредієнта зазвичай складає приблизно від 0,01 до 1000 мг на 1 кг маси тіла пацієнта на день і може вводитися вся одним разом або поділятися на декілька субдоз. Так, наприклад, доза активного інгредієнта може лежати в інтервалі приблизно від 0,01 до 250 мг/кг на день або у звуженому інтервалі приблизно від 0,5 до 100 мг/кг на день. Придатною є доза активного інгредієнта, що складає приблизно від 0,01 до 250 мг/кг на день, приблизно від 0,05 до 100 мг/кг на день або приблизно від 0,1 до 50 мг/кг на день, або приблизно від 1,0 мг/кг на день. У цьому інтервалі доза активного інгредієнта може складати, наприклад, від 0,05 до 0,5 мг/кг на день або приблизно від 0,5 до 5 мг/кг на день, або приблизно від 5 до 50 мг/кг на день. При пероральному введенні фармацевтичний склад у формі таблеток може містити активний інгредієнт у кількості приблизно від 1,0 до 1,000 мг, наприклад, приблизно 1,0, приблизно 5,0, приблизно 10,0, приблизно 15,0, приблизно 20,0, приблизно 25,0, приблизно 50,0, приблизно 75,0, приблизно 100,0, приблизно 150,0, приблизно 200,0, приблизно 250,0, приблизно 300,0, приблизно 400,0, приблизно 500,0, приблизно 600,0, приблизно 750,0, приблизно 800,0, приблизно 900,0 і приблизно 1,000,0 мг для симптоматичного регулювання дози пацієнту, що піддається лікуванню. Сполуки згідно з винаходом можуть вводитися в режимі від 1 до 4 разів на день, наприклад, один раз або двічі на день. При цьому можна задавати певний період часу без введення ліків і змінювати режим їх введення після цього холостого періоду.

Цілком зрозуміло, що конкретні величини доз і частоти їх введення різним пацієнтам можуть бути різними залежно від ряду чинників, включаючи активність використовуваної сполуки, метаболічної стійкості і тривалості дії цієї сполуки, віку, маси тіла, загального стану здоров'я, статі, раціону харчування, способу і часу введення дози, швидкості виведення ліків із організму, застосовуваної комбінації ліків, тяжкості конкретного патологічного стану та плинної терапії пацієнта.

Сполуки за даним винаходом можуть використовуватися самі або в комбінації з ефективною кількістю терапевтичного антитіла (або його терапевтичного фрагмента), хіміотерапевтичного або імуноотоксичного засобу для лікування пухлин. Хіміотерапевтичними засобами, використовуваними в цих цілях, можуть бути, наприклад, доксорубіцин, доцетаксел або таксол. Крім того, зрозуміло, що винаходом передбачена також комбінаційна терапія із застосуванням сполуки за даним винаходом та, наприклад, судинностатичних засобів, таких як інгібітори тирозин-, серин- або треонінкіназ, а також будь-якого хіміотерапевтичного засобу чи терапевтичного антитіла.

С. Приклади

Нижче наведені Приклади, що ілюструють переваги та особливості даного винаходу, не вносячи будь-яких обмежень щодо його об'єму.

Приклад 1. Загальні процеси

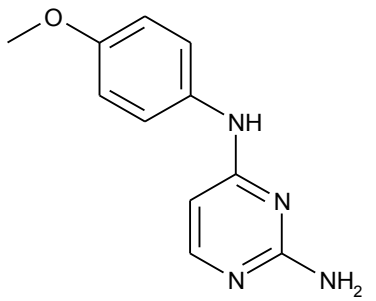
Усі описані тут експерименти проводили у безводних умовах (тобто з сухими розчинниками) в атмосфері аргону, за винятком окремо обмовлених випадків, при застосуванні висушеної в шафах апаратури і стандартних методів маніпулювання чутливими до повітря матеріалами. Використовувалися насичені водні розчини бікарбонату натрію (NaHCO_3) та хлориду натрію (сольовий розчин). Аналітичні дослідження із застосуванням тонкошарової хроматографії (TLC) проводили на планшетах Merck Kieselgel 60 F_{254} з візуалізацією ультрафіолетом і/або розчинами анісового альдегіду, перманганату калію чи фосфомолібденової кислоти. Досліди із застосуванням HPLC-хроматографії з оберненою фазою проводили на рідинному маніпуляторі Gilson 215, обладнаному картриджем типу Prep-Pak марки SyjnmefiyShield™ RP18 7 мкм (40×100 мм) виробництва фірми Waters. Рухомою фазою складалася із стандартного ацетонітрилу (ACN) і деіонізованої води, те й інше з добавкою 0,1 % TFA. Очистку здійснювали з витратою елюенту 40 мл/хв. Спектри ЯМР: ^1H ядерного магнітного резонансу записували на частоті 500 МГц. Дані ЯМР подані у величинах хімічного зсуву, з мультиплетністю (s - синглет, d - дублет, t -

триплет, q - кuartет, qn - квінтет, dd - подвійний дублет, m - мультиплет, br s - широкий синглет), константи зв'язку (J/Hz) та інтеграції. Константи зв'язку брали безпосередньо зі спектрів і не коректували. У мас-спектрометрії низького розрізнення використовували електроспрейну (ES+) іонізацію. Протонований батьківський іон (M+H) або фрагмент найбільшої маси наведений як

5

Приклад. Якщо не зазначено іншого, то аналітичний градієнт складався із 10 % ацетонітрилу (ACN) у воді зі зростанням до 100 % ACN протягом 5 хв.

Приклад 2. N⁴-(4-Метоксифеніліпіримідин-2,4-діамін (проміжний продукт 1):



10

Суміш 4-хлорпіримідин-2-іламіну (0,30 г, 2,3 ммоль) і 4-метоксифеніламіну (0,30 г, 2,4 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (10 мл) і гріли при температурі 100 °C упродовж 2 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури й оцтову кислоту видалили під зниженим тиском. Залишок відібрали у воді (20 мл) та нейтралізували до pH~7 7M розчином

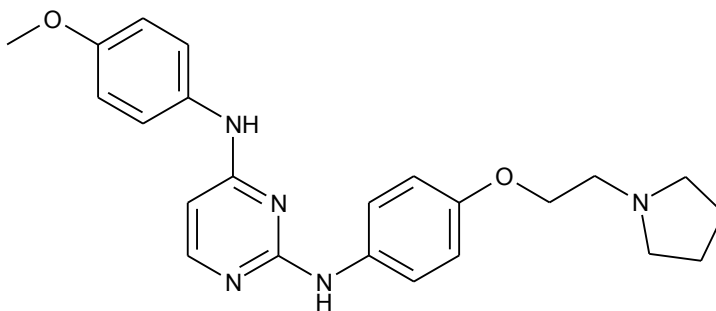
15

NaOH. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (30 мл) і органічний шар відокремили. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт очистили за допомогою

20

флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до EtOAc), отримавши зазначений у заголовку проміжний продукт 1 (0,23 г, 45 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 3,69 (s, 3H), 5,84 (d, J=5,8 Гц, 1H), 6,79 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,63 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,78 (d, J=5,8 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 217 (M+H)⁺.

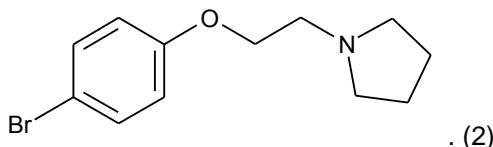
Приклад 3. N⁴-(4-Метоксифеніл)-N²-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука I):



25

Для синтезу сполуки I використовували описані вище проміжний продукт 1 і проміжний продукт 2. Проміжний продукт 2, 1-[2-(4-бромфенокси)етил]піролідин, показаний нижче, є у продажу і використовувався у стані його постачання:

30



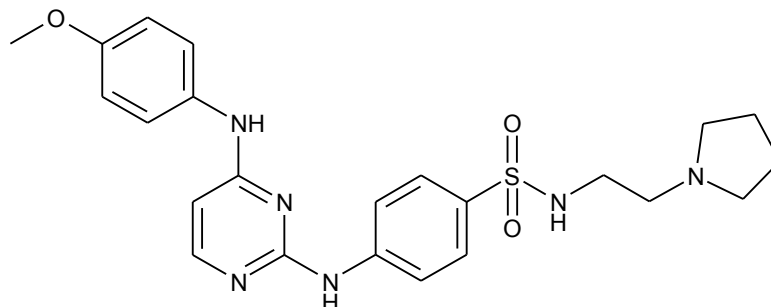
. (2)

Суспензію проміжного продукту 1 (74 мг, 0,34 ммоль), проміжного продукту 2 (0,10 г, 0,37 ммоль), Pd(OAc)₂ (5 мг, 0,022 ммоль), ксантафосу (Xantphos: 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен, 26 мг, 0,05 ммоль) і трет-бутоксиду калію (80 мг, 0,71 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1; 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли й отриману в результаті суміш профільтрували і

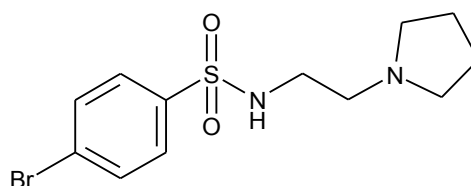
35

відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку I (20 мг солі трифтороцтової кислоти TFA, 11 %), яка являла собою тверду речовину коричневого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): 1,80-1,95 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,29 (t, J=4,9 Гц, 2H), 6,30 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,98 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,89 (d, J=6,2 Гц, 1H), 9,87 (br s, 1H), 10,22 (br s, 1H), 10,44 (br s, 1H); MS (ESI+): m/z 406 (M+H) $^+$.

Приклад 4. 4-[4-(4-Метоксифеніламіно)піримідин-2-іламіно]-N-(2-піролідин-1-іл-етил)бензолсульфонамід (сполука II):



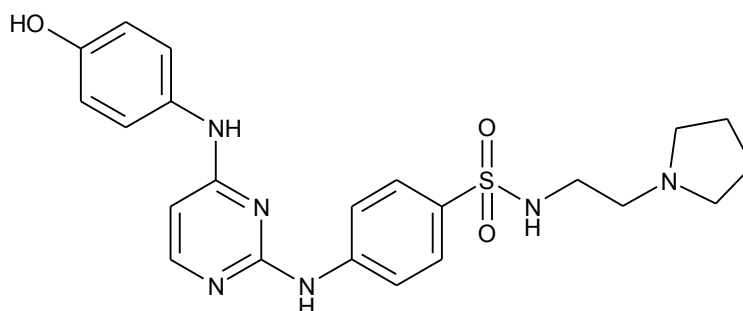
Для синтезу сполуки II використовували проміжний продукт 1, описаний вище, і проміжний продукт 3. Проміжний продукт 3, 4-бром-N-(2-піролідин-1-іл-етил)бензолсульфонамід, формула якого показана нижче, одержали із 4-бромфенілсульфонілхлориду і 2-аміноетилпіролідину за допомогою загальновідомих методів синтезу:



. 3

Суспензію проміжного продукту 1, описаного вище (70 мг, 0,32 ммоль), проміжного продукту 3 (0,12 г, 0,36 ммоль), Pd(OAc) $_2$ (5 мг, 0,022 ммоль), ксантафосу (26 мг, 0,05 ммоль) і третибутоксиду калію (80 мг, 0,71 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1; 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку II (0,16 г солі TFA, 85 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): 1,80-1,95 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,23 (q, J=5,8 Гц, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,41 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,85-7,95 (m, 2H), 7,96 (t, J=6,1 Гц, 1H), 8,02 (d, J=6,2 Гц, 1H), 9,64 (br s, 1H), 10,21 (br s, 1H), 10,71 (br s, 1H); MS (ESI+): m/z 469 (M+H) $^+$.

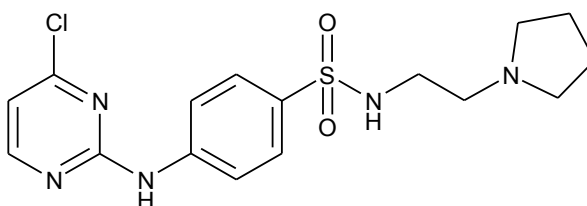
Приклад 5. 4-[4-(4-Гідроксифеніламіно)-піримідин-2-іламіно]-N-(2-піролідин-1-іл-етил)бензолсульфонамід (сполука III):



. III

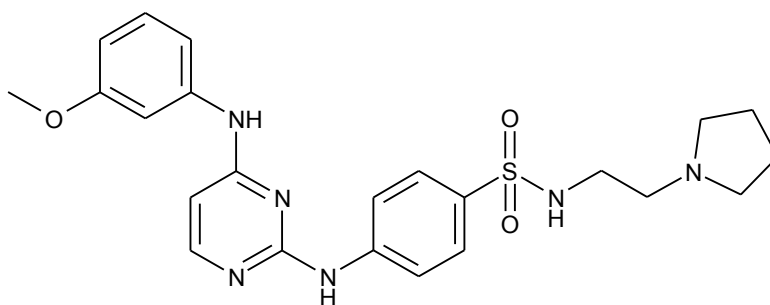
До розчину сполуки II, описаної вище (50 мг, 0,09 ммоль), у DCM (6 мл) при кімнатній температурі додали BBr_3 (0,1 мл), і створену суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 год. Реакцію погасили додаванням насиченого розчину NaHCO_3 до величини рН~7 і суміш екстрагували етилацетатом EtOAc (30 мл). Органічний шар відокремили і промили сольовим розчином, висушили над MgSO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували і отриману тверду речовину повторно розчинили в мінімальній кількості EtOAc. До розчину додавали гексан, аж поки тверда речовина не була витіснена, і зазначену в заголовку сполуку III відфільтрували, отримавши тверду речовину білого кольору (25 мг, 64 %) без подальшої очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 1,55-1,65 (m, 4H), 2,30-2,40 (m, 4H), 2,43 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,82 (t, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,20 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,64 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,92 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,03 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 9,70 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 6. 4-(4-Хлорпіримідин-2-іламіно)-N-(2-піролідин-1-ілетил)-бензолсульфонамід (проміжний продукт 4):



Суміш 4-хлорпіримідин-2-іламіну (1,0 г, 7,8 ммоль), описаного вище проміжного продукту 3 (2,6 г, 7,8 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (90 мг, 0,40 ммоль), ксантофосу (0,50 г, 0,86 ммоль) і трет-бутоксиду калію (2,2 г, 20 ммоль) суспендували в діоксані (30 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 16 год. Суміш вилили у воду (30 мл) та екстрагували етилацетатом EtOAc (60 мл). Органічний шар відокремили і промили сольовим розчином, висушили над MgSO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (від DCM до 25 % MeOH/DCM), отримавши зазначений у заголовку проміжний продукт 4 (0,15 г, 5 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. MS (ESI+): m/z 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 7. 4-[4-(3-Метоксифеніламіно)піримідин-2-іламіно]-N-(2-піролідин-1-ілетил)бензолсульфонамід (сполука IV):



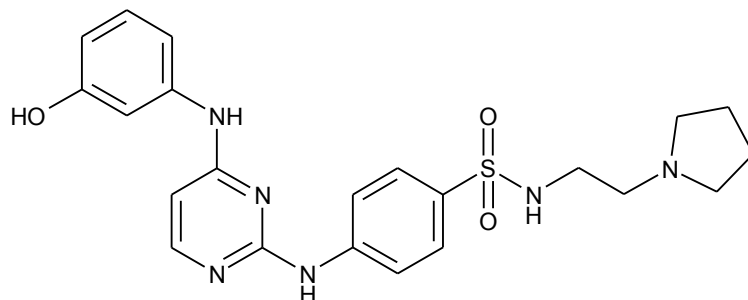
. IV

Суміш описаного вище проміжного продукту 4 (0,10 г, 0,26 ммоль) і 3-метоксифеніламіну (0,05 мл, 0,45 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (6 мл) і гріли при температурі 100 °C протягом 1,5 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (20 мл) та нейтралізували до рН~7. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (30 мл) і органічний шар відокремили. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку IV (55 мг солі TFA, 36 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 1,80-1,90 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,24 (q, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,40 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,9$

Гц, 2H), 7,91 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,10 (d, J=6,2 Гц, 1H), 9,59 (br s, 1H), 9,87 (br s, 1H), 10,38 (br s, 1H); MS(ESI+): m/z 469(M+H)⁺.

Приклад 8. 4-[4-(3-Гідроксифеніламіно)піримідин-2-іламіно-1-N-(2-піролідин-1-іл-етил)бензолсульфонамід (сполука V):

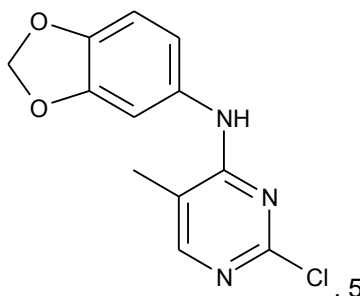
5



До розчину описаної вище сполуки IV (30 мг, 0,05 ммоль) у DCM (6 мл) при кімнатній температурі додали BBr₃ (0,1 мл), і створену суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 год. Реакцію погасили додаванням насиченого розчину NaHCO₃ до досягнення величини pH~7 і суміш екстрагували EtOAc (30 мл). Органічний шар відокремили і промили сольовим розчином, висушили над MgSO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку V (13 мг солі TFA, 46 %), яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,80-1,90 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 2H), 6,39 (d, J=6,3 Гц, 1H), 6,53 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,01 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,14 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,90 (t, J=6,2 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,08 (d, J=6,4 Гц, 1H), 9,48 (br s, 1H), 9,57 (br s, 1H), 9,86 (br s, 1H), 10,41 (br s, 1H); MS (ESI+): m/z 455 (M+H)⁺.

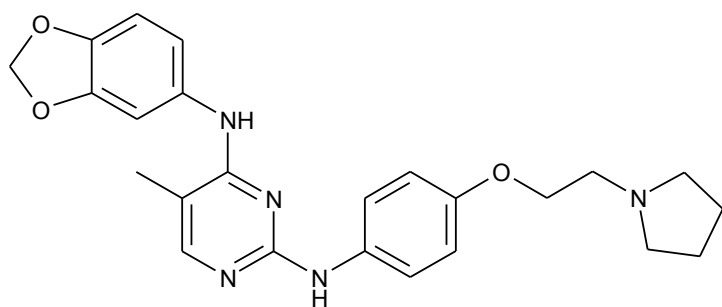
Приклад 9. Бензо[1,3]діоксол-5-іл-(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)-амін (проміжний продукт 5):

20



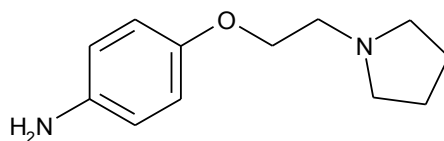
Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,30 г, 2,1 ммоль), 5-бромбензо[1,3]діоксолу (0,45 г, 2,2 ммоль), Pd(OAc)₂ (30 мг, 0,13 ммоль), ксантифосу (0,15 г, 0,26 ммоль) і трет-бутоксиду калію (0,45 г, 4,0 ммоль) суспендували в діоксані (15 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 16 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (20 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до 50 % EtOAc/гексан), отримавши зазначений у заголовку проміжний продукт 5 (0,10 г, 18 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору. MS (ESI+): m/z 264 (M+H)⁺.

Приклад 10. N⁴-Бензо[1,3]діоксол-5-іл-5-метил-N²-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]-піримідин-2,4-діамін (сполука VI):



. VI

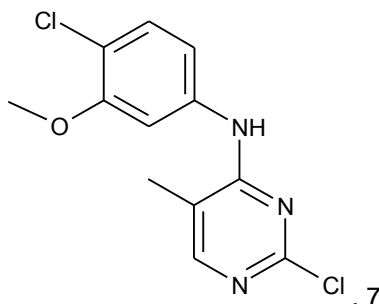
Для синтезу сполуки VI використовували проміжний продукт 5, описаний вище, і проміжний продукт 6. Проміжний продукт 6, 4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламін, формула якого показана
 5 нижче, синтезували за дві стадії, першою з яких було алкілювання 4-нітрофенолу за допомогою 2-хлоретилпіролідину, а наступною - відновлення. У результаті була отримана похідна аніліну:



. 6

10 Для одержання проміжного продукту 6 використовували загальновідомі методи синтезу. Суміш описаного вище проміжного продукту 5 (90 мг, 0,34 ммоль), проміжного продукту 6 (95 мг, 0,46 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,02 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,05 ммоль) і карбонату цезію (0,30 г, 0,9 ммоль) суспендували в діоксані (10 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної
 15 температури і розбавили DCM (20 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку VI (40 мг солі TFA, 21 %), яка являла собою тверду речовину коричневого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,85-1,95 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 4,26 (t, $J=5,0$ Гц, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,90-7,00 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,37 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 9,60 (br s, 1H), 9,89 (br s, 1H), 10,32 (br s, 1H); MS (ESI+): m/z 434 ($M+H$) $^+$.
 20

Приклад 11. (4-Хлор-3-метоксифеніл)(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)амін (проміжний продукт 7):

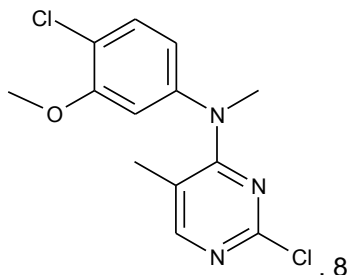


. 7

25

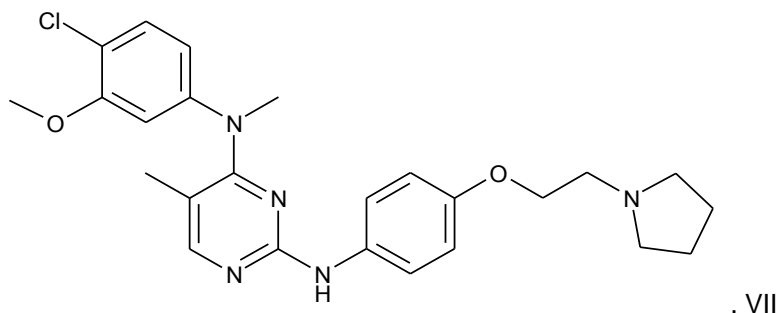
Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,50 г, 3,5 ммоль), 4-бром-1-хлор-2-метоксибензолу (0,65 мл, 4,8 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,17 г, 0,19 ммоль), ксантифосу (0,22 г, 0,38 ммоль) і карбонату цезію (2,3 г, 7,1 ммоль) суспендували в діоксані (20 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 5 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (30 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до 40 % EtOAc/гексан), отримавши зазначений у заголовку проміжний продукт 7 (0,55 г, 55 %), який являв собою тверду речовину жовтого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 2,18 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,35 (dd, $J=8,6$ Гц, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,91 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 284 ($M+H$) $^+$.
 30
 35

Приклад 12. (4-Хлор-3-метоксифеніл)(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)метиламін (проміжний продукт 8):



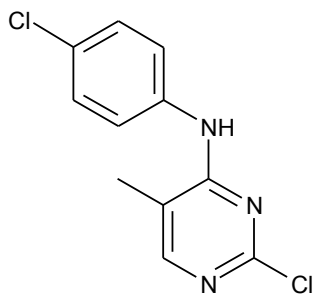
Суспензію проміжного продукту 7 (0,50 г, 1,8 ммоль) і гідриду натрію (60 % у мінеральному
 5 маслі, 0,15 г, 3,8 ммоль) у THF (10 мл) перемішували в атмосфері аргону при температурі 0 °C
 упродовж 5 хв. При цій же температурі до суміші за допомогою шприца добавили йодистий
 метил (0,15 мл, 2,4 ммоль). Утворений у результаті розчин перемішували при температурі від
 0 °C до кімнатної температури протягом 15 хв., а потім при кімнатній температурі ще 17 год.
 Реакцію погасили водою (10 мл) і суміш екстрагували EtOAc (30 мл). Органічний шар
 10 відокремили і промили сольовим розчином, висушили над MgSO₄ і профільтрували. Фільтрат
 концентрували і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент:
 від гексану до 20 % EtOAc/гексан), отримавши зазначений у заголовку проміжний продукт 8
 (0,20 г, 38 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (ESI+): w/z 298 (M+H)⁺.

Приклад 13. N²-(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N⁴-(4-хлор-3-метоксифеніл)-N⁴, 5-
 15 диметилпіримідин-2,4-діамін (сполука VII):



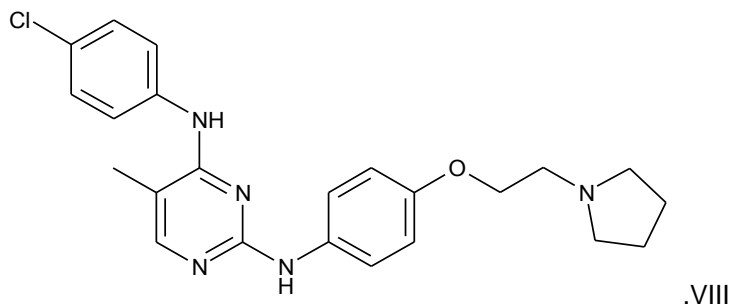
Суміш описаних вище проміжного продукту 8 (0,15 г, 0,49 ммоль) і проміжного продукту 6
 20 (0,15 г, 0,73 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (8 мл) і гріли при температурі 100 °C
 протягом 17 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим
 тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (15 мл) та нейтралізували до
 pH~7 7M розчином NaOH. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (30 мл) і
 органічний шар відокремили. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над
 25 MgSO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт очистили за
 допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку VII (0,14 г солі TFA,
 49 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,85-1,95
 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 3,08-3,18 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,55-3,65 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,27 (t,
 J=5,0 Гц, 2H), 6,86 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,58
 30 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 9,85 (br s, 1H), 10,04 (br s, 1H), 10,32 (br s, 1H); MS (ESI+): m/z 468
 (M+H)⁺.

Приклад 14. (2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іл)(4-хлорфеніл)амін (Проміжний продукт 9):



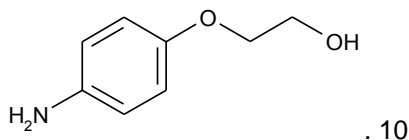
Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,30 г, 2,1 ммоль), 1-бром-4-хлорбензолу (0,60 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (95 мг, 0,10 ммоль), ксантифосу (0,12 г, 0,20 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4,0 ммоль) суспендували в діоксані (20 мл) та кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 4 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (20 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до 30 % EtOAc/гексан), отримавши зазначений у заголовку проміжний продукт 9 (0,15 г, 28 %), який являв собою тверду речовину блідо-жовтого кольору. MS (ESI⁺): m/z 254 (M+H)⁺.

Приклад 15. N⁴-(4-Хлорфеніл)-5-метил-N²-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука VIII):



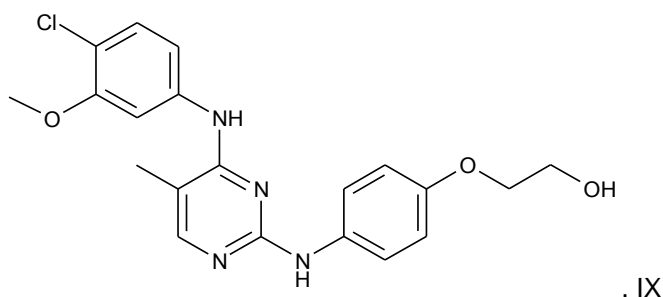
Суміш описаних вище проміжних продуктів 9 (0,15 г, 0,60 ммоль) і 6 (0,20 г, 0,97 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (8 мл) і гріли при температурі 100 °C протягом 6 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (15 мл) та нейтралізували до pH~7 7M розчином NaOH. Утворену в результаті тверду речовину коричневого кольору відфільтрували і потім очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку VIII (38 мг солі TFA, 12 %) у вигляді коричневого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,80-1,95 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,28 (t, J=5,0 Гц, 2H), 6,95 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,62 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 10,10 (br s, 1H); MS (ESI⁺): m/z 424 (M+H)⁺.

Приклад 16. 2-(4-Амінофеноксі)етанол (проміжний продукт 10):



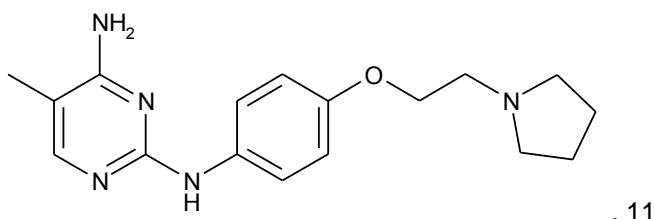
Розчин 2-(4-нітрофеноксі)етанолу (2,1 г, 12 ммоль) у MeOH (30 мл) продули аргонном і в нього помістили Pd/C (10 %(мас.)). Після цього суміш вакуумували під вакуумним ковпаком і заповнили балонним воднем. Далі цей цикл повторили, і створену таким чином суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 год. Цю неоднорідну реакційну суміш профільтрували через подушку із целіту, промили MeOH і концентрували у вакуумі, одержавши зазначений у заголовку проміжний продукт 10 (1,8 г, 99 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. MS (ESI⁺): m/z 154 (M+H)⁺.

Приклад 17. 2-{4-[4-(4-Хлор-3-метоксифеніламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно]феноксі}етанол (сполука IX):



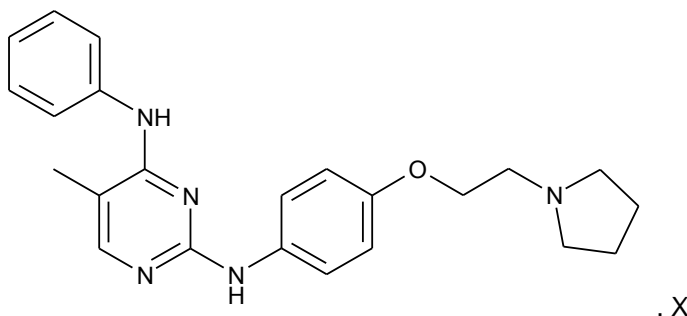
Суспензію описаних вище проміжних продуктів 7 (50 мг, 0,17 ммоль) і 10 (40 мг, 0,26 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$ (8 мг, 0,01 ммоль), ксантфосу (10 мг, 0,02 ммоль) і карбонату цезію (0,13 г, 0,40 ммоль) в діоксані (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до EtOAc), одержавши зазначену в заголовку сполуку IX (14 мг, 21 %), яка являла собою тверду речовину світло-коричневого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 2,10 (s, 3H), 3,69 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,92 (t, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,83 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,29 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,6$ Гц, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,80 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 401 (M+H)⁺.

Приклад 18. 5-Метил- N^5 -[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (проміжний продукт 11):



Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,13 г, 0,87 ммоль) та описаного вище проміжного продукту 6 (0,30 г, 1,5 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (8 мл) і гріли при температурі 100 °C упродовж 2 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (15 мл) та нейтралізували до pH~7 7M розчином NaOH. Утворену в результаті тверду речовину відфільтрували (30 мг) і промили етером. Фільтрат екстрагували EtOAc (30 мл) і органічний шар відокремили. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, отримавши додаткову кількість твердого продукту (0,2 г), яку об'єднали з першою партією продукту і в результаті одержали зазначений у заголовку проміжний продукт 11 (0,23 г, 85 %) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 1,65-1,70 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 2,74 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,98 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 6,30 (s, 2H), 6,78 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 314 (M+H)⁺.

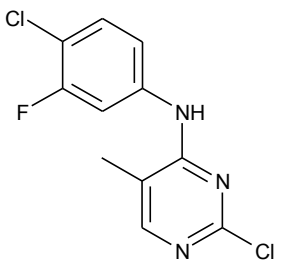
Приклад 19. 5-Метил- N^4 -феніл- N^2 -[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука X):



Суспензію описаного вище проміжного продукту 11 (25 мг, 0,08 ммоль), бромбензолу (0,05 мл, 0,50 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$ (5 мг, 0,006 ммоль), ксантфосу (10 мг, 0,02 ммоль) і карбонату цезію (70 мг, 0,21 ммоль) в діоксані (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від DCM до 30 % MeOH/DCM), одержавши зазначену в заголовку сполуку X (10 мг, 32 %), яка являла собою тверду речовину світло-коричневого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 1,65-1,72 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,48-

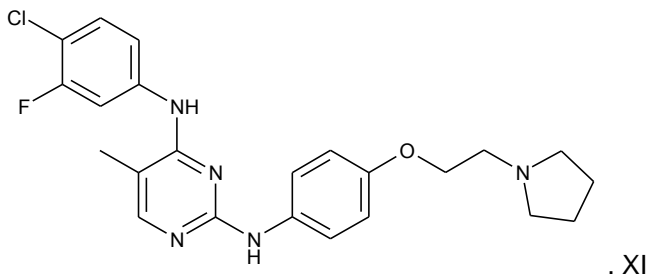
2,58 (m, 4H), 2,75-2,82 (m, 2H), 4,00 (t, J=5,9 Гц, 2H), 6,77 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,04 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,32 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,54 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,76 (s, 1H); MS (ESI⁺): m/z 390 (M+H)⁺.

Приклад 20. (4-Хлор-3-фторфеніл)(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)амін (проміжний продукт 12):



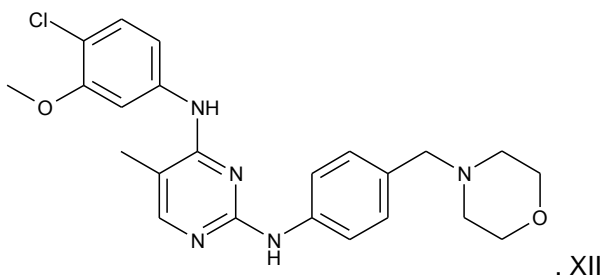
Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,50 г, 3,5 ммоль), 4-бром-1-хлор-2-фторбензолу (1,0 г, 4,8 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,16 г, 0,17 ммоль), ксантифосу (0,20 г, 0,34 ммоль) і карбонату цезію (2,3 г, 7,0 ммоль) суспендували в діоксані (25 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 15 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (30 мл). Далі суміш профільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до 40 % EtOAc/гексан), отримавши зазначений у заголовку проміжний продукт 12 (0,75 г, 80 %) у вигляді твердої речовини не цілком білого кольору. MS (ESI⁺): m/z 272 (M+H)⁺.

Приклад 21. N⁴-(4-Хлор-3-фторфеніл)-5-метил-N²-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука XI):



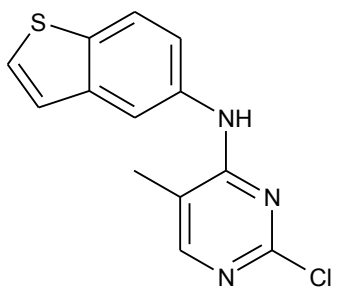
Суміш описаних вище проміжних продуктів 12 (0,20 г, 0,74 ммоль) і 6 (0,20 г, 0,97 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (8 мл) і гріли при температурі 100 °С протягом 6 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (15 мл) та нейтралізували до pH~7 7М розчином NaOH. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (30 мл) і органічний шар відокремили. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від DCM до 30 % MeOH/DCM), одержавши зазначену в заголовку сполуку XI (90 мг, 28 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,65-1,71 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,77 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,01 (t, J=6,0 Гц, 2H), 6,82 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,44 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,55 (dd, J=8,9 Гц, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,07 (dd, J=12,5 Гц, J=2,0 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,90 (s, 1H); MS (ESI⁺): m/z 442 (M+H)⁺.

Приклад 22. N⁴-(4-Хлор-5-метоксифеніл)-5-метил-N²-(4-морфолін-4-ілметилфеніл)піримідин-2,4-діамін (сполука XII):



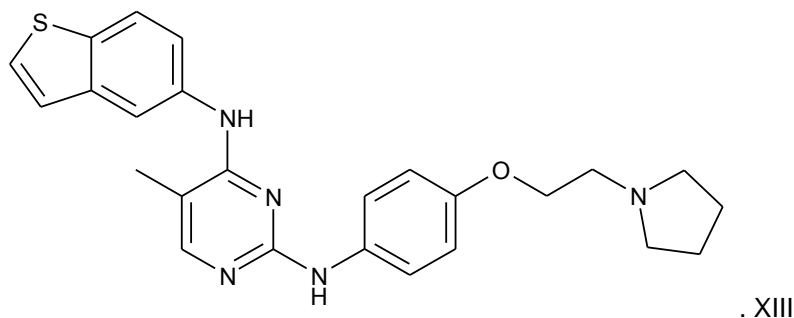
Суспензію описаного вище проміжного продукту 7 (50 мг, 0,17 ммоль), 4-морфолін-4-ілметилфеніламіну (50 мг, 0,26 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$ (8 мг, 0,009 ммоль), ксантифосу (10 мг, 0,02 ммоль) і карбонату цезію (0,13 г, 0,40 ммоль) в діоксані (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку XII (40 мг солі TFA, 43 %), яка являла собою тверду речовину блідо-жовтого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 2,16 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,01 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,65 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 9,10 (br s, 1H), 9,86 (br s, 1H), 9,95 (br s, 1H); MS (ESI+): m/z 440 ($M+H$)⁺.

Приклад 23. Бензо[b]тіофен-5-іл-(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)амін (проміжний продукт 13):



Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,30 г, 2,1 ммоль), 5-бромбензо[b]тіофену (0,6 г, 2,8 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (95 мг, 0,10 ммоль), ксантифосу (0,12 г, 0,20 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4,0 ммоль) суспендували в діоксані (25 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 3 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (30 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до 30 % EtOAc/гексан), отримавши зазначений у заголовку проміжний продукт 13 (0,23 г, 40 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (ESI+): m/z 276 ($M+H$)⁺.

Приклад 24. N⁴-Бензо[b]тіофен-5-іл-5-метил-N²-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука XIII):

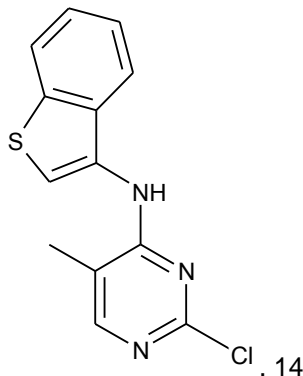


Суміш описаних вище проміжних продуктів 13 (0,23 г, 0,83 ммоль) і 6 (0,35 г, 1,7 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (8 мл) і гріли при температурі 100 °C протягом 1 дня.

Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (15 мл) та нейтралізували до pH~7 7M розчином NaOH. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (30 мл) і органічний шар відокремили. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від DCM до 15 % MeOH/DCM), одержавши зазначену в заголовку сполуку XIII (0,13 г, 35 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 1,65-1,75 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,50-2,62 (m, 4H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,99 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 6,70 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=9,1$ Гц, 2H),

7,61 (dd, J=8,7 Гц, J=2,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,85 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,92 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,29 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,76 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 446 (M+H)⁺.

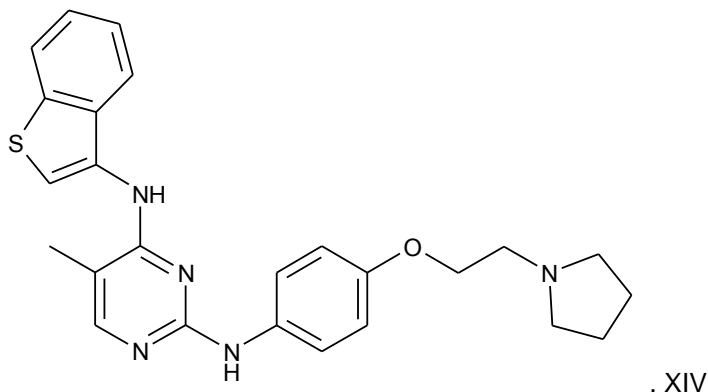
Приклад 25. Бензо[b]тіофен-3-іл-(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)амін (проміжний продукт 14):



5

Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,30 г, 2,1 ммоль), 3-бромбензо[b]тіофену (0,6 г, 2,8 ммоль), Pd₂(dba)₃ (95 мг, 0,10 ммоль), ксантафосу (0,12 г, 0,20 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4,0 ммоль) суспендували в діоксані (25 мл) і кип'ялили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 3 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (30 мл). Далі суміш профільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до 30 % EtOAc/гексан), отримавши зазначений у заголовку проміжний продукт 14 (65 мг, 11 %), який являв собою тверду речовину жовтого кольору. MS (ESI+): m/z 276 (M+H)⁺.

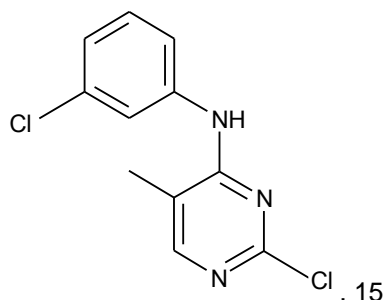
Приклад 26. N⁴-Бензо[b]тіофен-3-іл-6-метил-N²-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука XIV):



. XIV

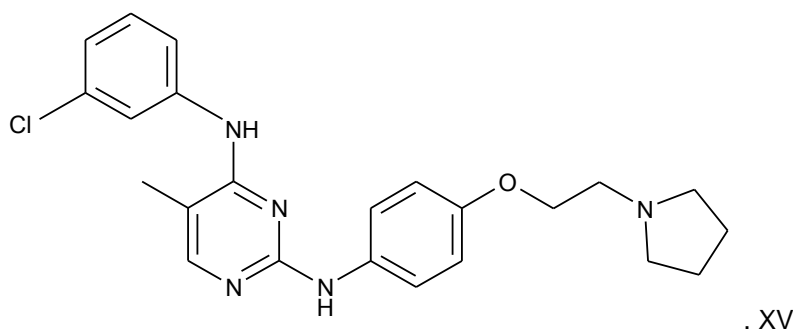
Суміш описаних вище проміжних продуктів 14 (50 мг, 0,18 ммоль) і 6 (0,10 г, 0,48 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (8 мл) і гріли при температурі 100 °C протягом 15 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (10 мл) та нейтралізували до pH~7 7M розчином NaOH. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (20 мл) і органічний шар відокремили. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, і цей сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від DCM до 15 % MeOH/DCM), одержавши зазначену в заголовку сполуку XIV (10 мг, 13 %), яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,70-1,80 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,65-2,80 (m, 4H), 2,85-3,00 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 6,63 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,37 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,79-7,83 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,90-8,03 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,78 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 446 (M+H)⁺.

Приклад 27. (2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іл)(3-хлорфеніл)амін (проміжний продукт 15):



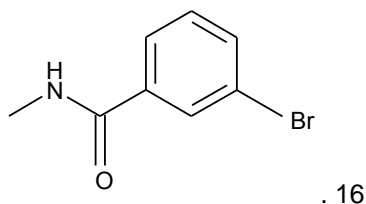
Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,30 г, 2,1 ммоль), 1-бром-3-хлорбензолу (0,60 г, 3,1 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (95 мг, 0,10 ммоль), ксантфосу (0,12 г, 0,20 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4,0 ммоль) суспендували в діоксані (20 мл) і кип'ялили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 4 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (20 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до 40 % EtOAc/гексан), отримавши зазначений у заголовку проміжний продукт 15 (0,30 г, 56 %), який являв собою тверду речовину блідо-жовтого кольору. MS (ESI+): m/z 254 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 28. N^4 -(3-Хлор)-5-метил- N^2 -[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука XV):



Суміш описаних вище проміжних продуктів 15 (0,15 г, 0,59 ммоль) і 6 (0,25 г, 1,2 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (8 мл) і гріли при температурі 100 °C протягом 21 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (15 мл) та нейтралізували до pH~7 7М розчином NaOH. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (30 мл), і органічний шар відокремили. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, і цей сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від DCM до 10 % MeOH/DCM), одержавши зазначену в заголовку сполуку XV (60 мг, 24 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,65-1,72 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,50-2,60 (m, 4H), 2,78-2,83 (m, 2H), 4,01 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 6,81 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,32 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,85 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,86 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 424 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

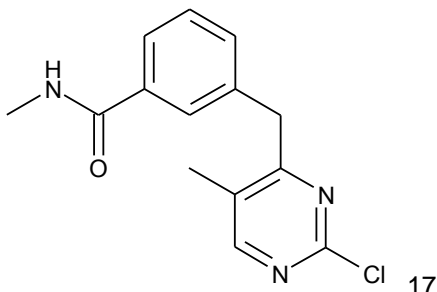
Приклад 29. 3-Бром-N-метилбензамід (проміжний продукт 16):



Розчин 3-бромбензоїлхлориду (2,93 г, 13,3 ммоль, 1 екв.) у 30 мл THF інтенсивно перемішали і змішали з 2,0 М метиламіном у THF (15 мл, 29,4 ммоль, 2,2 екв.) Спостерігалася поява білого осаду, і реакційну суміш залишили перемішуватися протягом 20 хвилин. Після

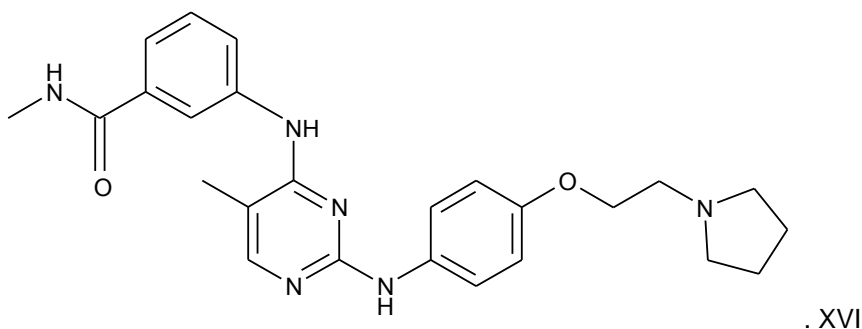
цього суміш вилили на етилацетат (100 мл) і промили водою (2×150 мл) та сольовим розчином (1×150 мл). Органічну фазу відрізували від водяної фази і висушили над сульфатом натрію, профільтрували і випарили, отримавши зазначений у заголовку проміжний продукт 16 у вигляді білого порошку. (2,29 г, 82 % вихід).

5 Приклад 30. 3-(2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іламіно)-N-метилбензамід (проміжний продукт 17):



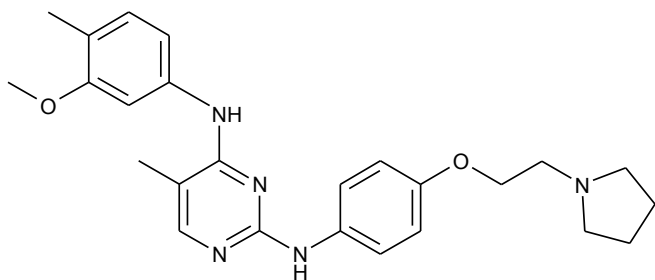
10 У сухій 50 мл круглодонній колбі змішали 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламін (0,3 г, 2,09 ммоль, 1 екв.), 3-бром-N-метилбензамід (0,489 г, 2,29 ммоль, 1,1 екв.), карбонат цезію (2,04 г, 6,27 ммоль, 3 екв.), 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (0,242 г, 0,418 ммоль, 0,2 екв.) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0,191 г, 0,209 ммоль, 0,1 екв.). Реагенти розбавили діоксаном (20 мл), продули аргоном, і колбу обладнали зворотним холодильником. Реакційну
15 суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 16 годин. Після цього суміш перенесли у центрифужну пробірку, прокрутили, декантували та піддали випарюванню. Утворені в результаті тверді частки жовтого кольору розбавили DCM та адсорбували на силікагель. Після хроматографії (з градієнтом від 50 % етилацетату в гексані до 100 % етилацетату) одержали зазначений у заголовку проміжний продукт 17 у вигляді блідо-жовтого порошку (0,25 г, 43 %
20 вихід). MS (ESI⁺): 277,01 (M+H), час утримування - 1,92 хв.

Приклад 31. Сіль трифтороцтової кислоти N-метил-3-{5-метил-2-[4-(2-піролідин-1-іл-етокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензаміду (сполука XVI):



25 Описаний вище проміжний продукт 17 (0,068 г, 0,246 ммоль, 1 екв.), 4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламін (0,061 г, 0,296 ммоль, 1,2 екв.), карбонат цезію (0,241 г, 0,74 ммоль, 3 екв.), 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (0,029 г, 0,05 ммоль, 0,2 екв.) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0,023 г, 0,025 ммоль, 0,1 екв.) змішали у 15 мл мікрохвильовій посудині. Після цього реагенти розбавили 7 мл діоксану і гріли мікрохвильовим випромінюванням протягом 15 хвилин при температурі 160 °C. Після цього реакційну посудину прокрутили на центрифугу, декантували та піддали випарюванню до сухого стану. Після очистки шляхом HPLC-хроматографії одержали сіль трифтороцтової кислоти зазначеного в заголовку продукту XVI (0,084 г, 76 %). MS (ESI⁺): 447,20 (M+H), час утримування - 1,53 хв. ¹H ЯМР (DMSO-
30 d₆): δ 1,87-1,91 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,6 Гц, 3H), 3,11-3,15 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 5H), 4,23 (t, J=5,0 Гц, 3H), 6,84 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,47 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,46-8,47 (m, 1H), 9,80 (bs, 1H), 9,93 (bs, 1H) 10,41 (bs, 1H).

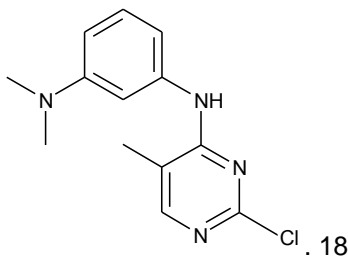
40 Приклад 32. Сіль трифтороцтової кислоти N⁴-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N²-r4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діаміну (сполука XVII):



. XVII

Описаний вище проміжний продукт 7 (0,083 г, 0,293 ммоль, 1 екв.), 4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніламін (0,073 г, 0,352 ммоль, 1,2 екв.), карбонат цезію (0,287 г, 0,879 ммоль, 3 екв.), 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (0,034 г, 0,059 ммоль, 0,2 екв.) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0,027 г, 0,029 ммоль, 0,1 екв.) змішали у 15 мл мікрохвильовій посудині. Після цього реагенти розбавили 7 мл діоксану і гріли мікрохвильовим випромінюванням протягом 15 хвилин при температурі 160 °С. Далі реакційну посудину прокрутили на центрифугі, декантували та піддали випарюванню до сухого стану. Після очистки шляхом HPLC-хроматографії одержали сіль трифтороцтової кислоти зазначеного в заголовку продукту XVII (0,1 г, 75 %). MS (ESI⁺):454,13 (M+H), час утримування - 1,82 хв. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,87-1,90 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,11-3,14(m, 2H), 3,58-3,61 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 4,26 (t, J=5,0 Гц, 3H), 6,91 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,34-7,4 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 9,63 (bs, 1H), 9,96 (bs, 1H) 10,40 (bs, 1H).

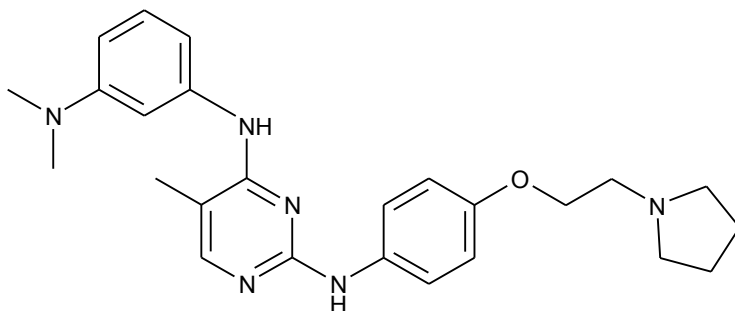
Приклад 33. N-(2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іл)-N',N'-диметилбензол-1,3-діамін (проміжний продукт 18):



. 18

2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іламін (0,343 г, 2,38 ммоль, 1 екв.), (3-бром-феніл)диметиламін (0,524 г, 2,62 ммоль, 1,1 екв.), карбонат цезію (2,3 г, 7,15 ммоль, 3 екв.), 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (0,276 г, 0,476 ммоль, 0,2 екв.) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0,218 г, 0,238 ммоль, 0,1 екв.) змішали у 30 мл мікрохвильовій посудині. Після цього реагенти розбавили 12 мл діоксану і гріли мікрохвильовим випромінюванням упродовж 25 хвилин при температурі 160 °С. Після цього реакційну посудину прокрутили на центрифугі, декантували та піддали випарюванню до сухого стану. Утворені в результаті тверді тіла розбавили DCM та адсорбували на силікагель. Після хроматографічної обробки (з градієнтом від 0 % метанолу в DCM до 25 % метанолу в DCM) одержали зазначений у заголовку проміжний продукт 18 у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (0,184 г, 29 % вихід). MS (ESI⁺):263,02 (M+H), час утримування - 1,72 хв.

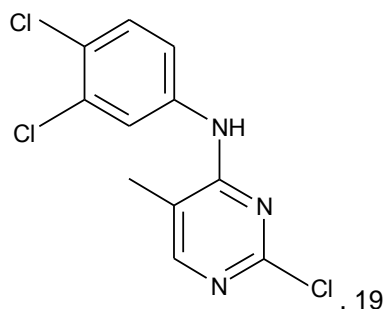
Приклад 34. Сіль трифтороцтової кислоти N⁴-(3-диметиламінофеніл)-5-метил-N²-[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діаміну (сполука XVIII):



. XVIII

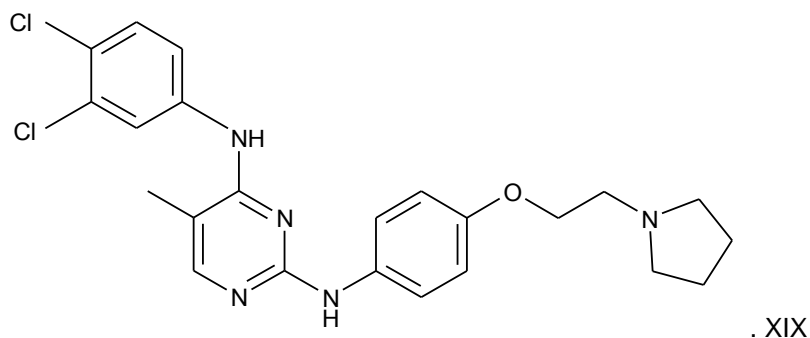
Описаний вище проміжний продукт 18 (0,092 г, 0,35 ммоль, 1 екв.), 4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламін (0,087 г, 0,42 ммоль, 1,2 екв.), карбонат цезію (0,343 г, 1,05 ммоль, 3 екв.), 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (0,041 г, 0,0702 ммоль, 0,2 екв.) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0,032 г, 0,035 ммоль, 0,1 екв.) змішали у 15 мл мікрохвильовій посудині. Після цього реагенти розбавили 7 мл діоксану і гріли мікрохвильовим випромінюванням протягом 15 хвилин при температурі 160 °С. Потім реакційну посудину прокрутили на центрифугі, декантували та піддали випарюванню до сухого стану. Після HPLC-хроматографічної очистки одержали зазначену в заголовку сіль трифтороцтової кислоти XVIII (0,035 г, 23 %). MS (ESI+):433,21 (M+H), час утримування - 1,52 хв. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1,87-1,90 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 3,12-3,15 (m, 2H), 3,57-3,60 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 4,25 (t, J=5,0 Гц, 3H), 6,34 (dd, J=8,4 Гц, J=2,3 Гц, 1H), 6,82-6,90 (m, 4H), 7,20 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 9,63 (bs, 1H), 9,90 (bs, 1H) 10,39 (bs, 1H).

Приклад 35. (2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іл)(3,4-дихлорфеніл)амін (проміжний продукт 19):



2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іламін (0,408 г, 2,83 ммоль, 1 екв.), 4-бром-1,2-дихлорбензол (0,704 г, 3,12 ммоль, 1,1 екв.), карбонат цезію (2,8 г, 8,49 ммоль, 3 екв.), 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (0,328 г, 0,57 ммоль, 0,2 екв.) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0,26 г, 0,283 ммоль, 0,1 екв.) змішали у 30 мл мікрохвильовій посудині. Після цього реагенти розбавили 12 мл діоксану і гріли мікрохвильовим випромінюванням протягом 25 хвилин при температурі 160 °С. Після цього реакційну посудину прокрутили на центрифугі, декантували та піддали випарюванню до сухого стану. Утворені в результаті тверді тіла розбавили DCM та адсорбували на силікагель. Після хроматографічної очистки (з градієнтом від 15 % етилацетату і гексані до 80 % етилацетату в гексані) одержали зазначений у заголовку проміжний продукт 19 у вигляді блідо-жовтого порошку (0,366 г, 45 % вихід). MS (ESI4-):287,97 (M+H), час утримування - 3,12 хв.

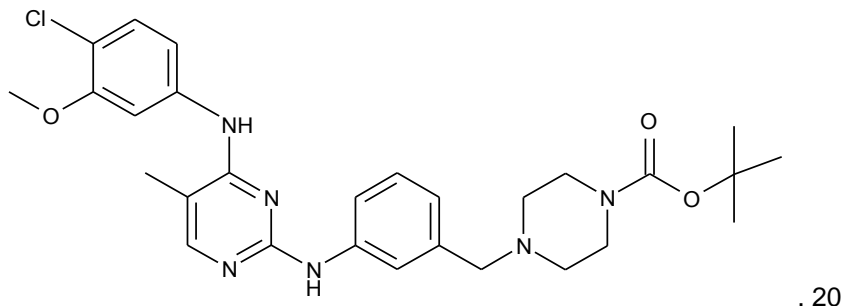
Приклад 36. N⁴-(3,4-Дихлорфеніл)-5-метил-N²-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамінова сіль трифтороцтової кислоти (сполука XIX):



Описаний вище проміжний продукт 19 (0,09 г, 0,313 ммоль, 1 екв.), 4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламін (0,078 г, 0,376 ммоль, 1,2 екв.), карбонат цезію (0,307 г, 0,941 ммоль, 3 екв.), 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (0,036 г, 0,063 ммоль, 0,2 екв.) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0,029 г, 0,0314 ммоль, 0,1 екв.) змішали у 15 мл мікрохвильовій посудині. Після цього реагенти розбавили 7 мл діоксану і гріли мікрохвильовим випромінюванням протягом 15 хвилин при температурі 160 °С. Потім реакційну посудину прокрутили на центрифугі, декантували та піддали випарюванню до сухого стану. Після HPLC-хроматографічної очистки одержали зазначену в заголовку сіль трифтороцтової кислоти XIX

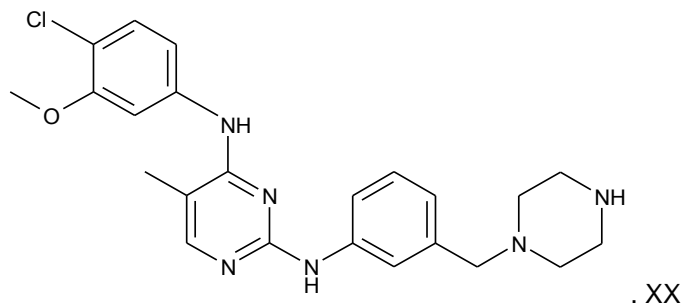
(0,056 г, 39 %). MS (ESI+):458,1 (M+H), час утримування = 1,93 хв. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 1,87-1,91 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,12-3,15 (m, 3H), 3,57-3,60 (m, 4H), 4,26 (t, J=5,0 Гц, 2H), 6,97 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J=9 Гц, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,97 (d, J=15,35 Гц, 2H), 9,46 (bs, 1H), 9,89 (bs, 1H) 10,17 (bs, 1H).

5 Приклад 37. Трет-бутиловий естер 4-{3-[4-(4-хлор-3-метоксифеніламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно]бензил}піперазин-1-карбонової кислоти (проміжний продукт 20):



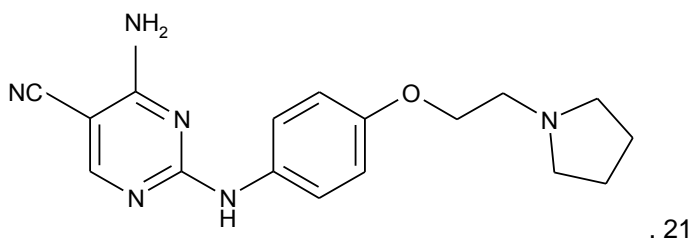
10 (4-Хлор-3-метоксифеніл)(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)амін (0,092 г, 0,325 ммоль, 1 екв.), трет-бутиловий естер 4-(3-амінобензил)піперазин-1-карбонової кислоти (0,114 г, 0,39 ммоль, 1,2 екв.), карбонат цезію (0,318 г, 0,975 ммоль, 3 екв.), 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (0,038 г, 0,065 ммоль, 0,2 екв.) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0,03 г, 0,0325 ммоль, 0,1 екв.) змішали у 15 мл мікрохвильовій посудині. Після цього реагенти розбавили 7 мл діоксану і гріли мікрохвильовим випромінюванням протягом 15 хвилин при температурі 160 °С. Потім реакційну посудину прокрутили на центрифугі, декантували та піддали випарюванню до сухого стану. Після очистки шляхом HPLC-хроматографії одержали сіль трифтороцтової кислоти зазначеного в заголовку проміжного продукту 20 (0,075 г, 43 %). MS (ESI+):539,32 (M+H), час утримування = 2,09 хв.

20 Приклад 38. N^4 -(4-Хлор-3-метоксифеніл]-5-метил- N^2 -(3-піперазин-1-ілметилфеніл)піримідин-2,4-діамінова сіль трифтороцтової кислоти (сполука XX):



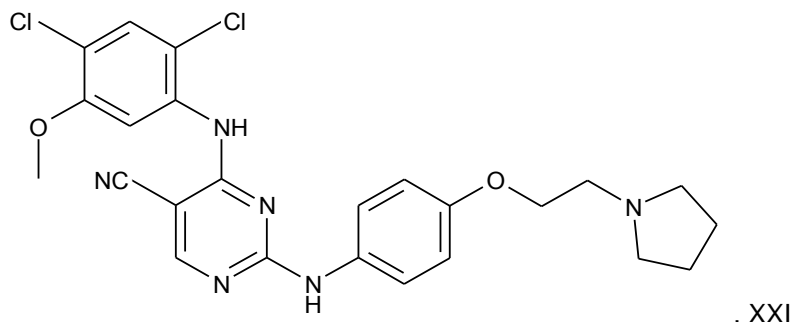
25 До перемішаного розчину описаного вище проміжного продукту 20 (0,075 г, 0,14 ммоль, 1 екв.) у DCM (6 мл) добавили TFA (2 мл). За 2 години розчинники реакційної суміші випарили, а утворений залишок розтерли в порошок з етером, одержавши зазначену в заголовку сполуку XX, сіль трифтороцтової кислоти, у формі гігроскопічних твердих часток білого кольору (0,05 г, 82 %). MS (ESI+):439,13 (M+H), час утримування = 1,67 хв. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 2,17 (s, 3H), 2,89 (bs, 4H), 3,2 (bs, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,82 (bs, 3H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,28 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,33 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,87 (bs, 1H), 9,79 (bs, 1H) 10,57 (bs, 1H).

30 Приклад 39. 2-(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніламіно)-4-амінопіримідин-5-карбонітрил (проміжний продукт 21):



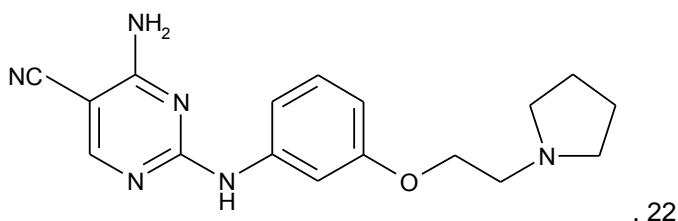
До розчину 2,4-діамінопіримідин-5-карбонітрилу (135 мг, 1,00 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додали 1-(2-(4-бромфенокси)етил)піролідін (270 мг, 1,0 ммоль), Cs_2CO_3 (1,3 г, 4,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,1 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 174 мг, 0,3 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×100 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na_2SO_4). Розчинник видалили до 5 мл і додали гексан (50 мл). Тверду речовину зібрали шляхом фільтрації. Цей сирий продукт очистили шляхом HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначений у заголовку проміжний продукт 21 (32 мг, 10 %).

Приклад 40. 4-(2,4-Дихлор-5-метоксифеніламіно)-2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніламіно)піримідин-5-карбонітрил (сполука XXI):



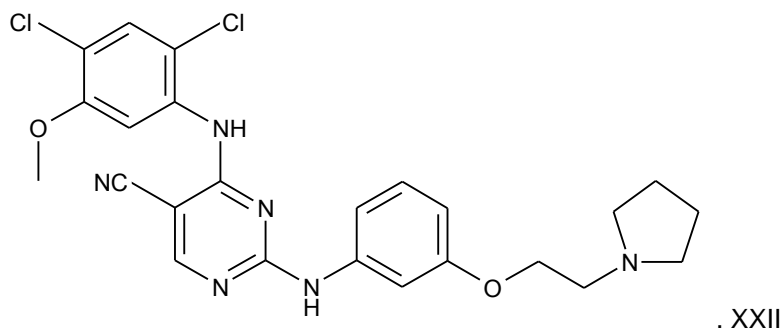
До розчину описаного вище проміжного продукту 21 (32 мг, 0,1 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) додали 1-бром-2,4-дихлор-5-метоксибензол (28 мг, 0,11 ммоль), Cs_2CO_3 (97 мг, 0,3 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 мг, 0,0074 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 13 мг, 0,022 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували, і фільтрат промили сольовим розчином (1×50 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na_2SO_4). Розчинник видалили у вакуумі. Цей сирий продукт очистили шляхом хроматографії ($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, потім CH_2Cl_2 : MeOH: $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ =100:10:1) і в результаті одержали зазначену в заголовку сполуку XXI (35 мг, 67 %). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 1,88-1,90 (m, 2H); 2,00-2,03 (m, 2H); 3,07-3,11 (m, 2H); 3,54-3,56 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); 4,25 (br, 2H); 6,68 (br, 2H); 7,32 (br, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 9,73 (br, 1H); 9,94 (br, 1H); 10,60 (br, 1H). MS (EI): 499,0.

Приклад 41. 2-(3-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніламіно)-4-амінопіримідин-5-карбонітрил (проміжний продукт 22):



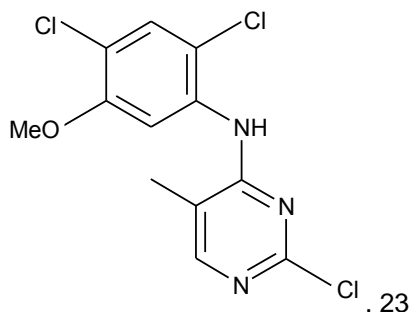
До розчину 2,4-діамінопіримідин-5-карбонітрилу (145 мг, 1,07 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додали 1-(2-(3-бромфенокси)етил)піролідін (290 мг, 1,07 ммоль), Cs_2CO_3 (1,43 г, 4,4 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,1 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 174 мг, 0,3 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×100 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na_2SO_4). Розчинник видалили до 5 мл і додали гексан (50 мл). Тверду речовину зібрали шляхом фільтрації. Цей сирий продукт очистили шляхом HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначений у заголовку проміжний продукт 22 (55 мг, 16 %).

Приклад 42. 4-(2,4-Дихлор-5-метоксифеніламіно)-2-(3-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніламіно)піримідин-5-карбонітрил (сполука XXII):



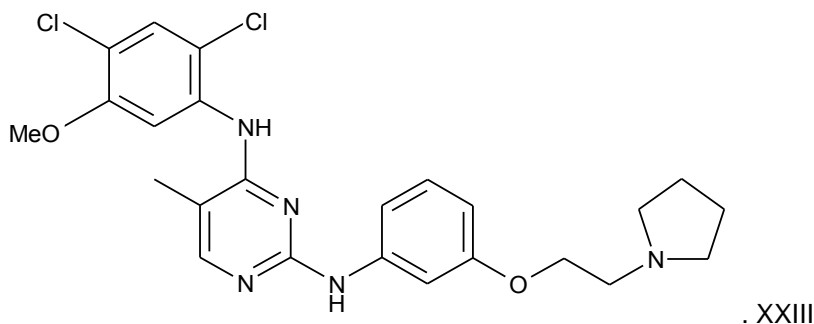
До розчину описаного вище проміжного продукту 22 (50 мг, 0,15 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) додали 1-бром-2,4-дихлор-5-метоксибензол (44 мг, 0,17 ммоль), Cs₂CO₃ (200 мг, 0,62 ммоль), Pd₂(dba)₃ (14 мг, 0,015 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 27 мг, 0,05 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×50 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na₂SO₄). Розчинник видалили у вакуумі. Цей сирий продукт очистили шляхом HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначену в заголовку сполуку XXII (6 мг, 8 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,87-1,89 (m, 2H); 1,90-2,03 (m, 2H); 3,04-3,08 (m, 2H); 3,52-3,56 (m, 4H); 3,80 (s, 3H); 4,23 (br, 2H); 6,62 (d, J=6,4 Гц, 2H); 6,97 (br, 1H); 7,14 (br, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 9,70 (br, 1H); 9,95 (br, 1H); 10,83 (br, 1 H). MS (EI): 499,0.

Приклад 43. 2-Хлор-N-(2,4-дихлор-5-метоксифеніл)-5-метилпіримідин-4-амін (проміжний продукт 23):



До розчину 2-хлор-5-метилпіримідин-4-аміну (44,8 мг, 0,31 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додали 1-бром-2,4-дихлор-5-метоксибензол (96 мг, 0,37 ммоль), Cs₂CO₃ (408 мг, 1,25 ммоль), Pd₂(dba)₃ (37 мг, 0,04 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 70 мг, 0,12 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×100 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na₂SO₄). Розчинник видалили у вакуумі. Цей сирий продукт використовували на наступній стадії без очистки.

Приклад 44. N²-(3-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N⁴-(2,4-дихлор-5-метоксифеніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін (сполука XXIII):

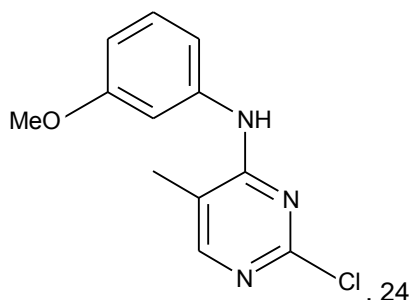


До розчину описаного вище проміжного продукту 23 в 1,4-діоксані (10 мл) додали 3-(2-(піролідин-1-іл)етокси)бензоламін (77,3 мг, 0,38 ммоль), Cs₂CO₃ (488 мг, 1,25 ммоль), Pd₂(dba)₃

(28 мг, 0,03 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 53 мг, 0,09 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×50 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na₂SO₄). Розчинник видалили у вакуумі. Цей сирий продукт

5 очистили шляхом HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначену в заголовку сполуку XXIII (25 мг, 15 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,87-1,89 (m, 2H); 1,90-2,03 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 3,04-3,08 (m, 2H); 3,52-3,56 (гп, 4H); 3,80 (s, 3H); 4,24 (t, J=5,0 Гц, 2H); 6,71 (d, J=7,65 Гц, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,96 (d, J=8,5 Гц, 1H); 7,02 (t, J=8,2 Гц, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 10,09 (br, 1H); 10,66 (br, 1H); 10,82 (br, 1H). MS (EI): 488,2.

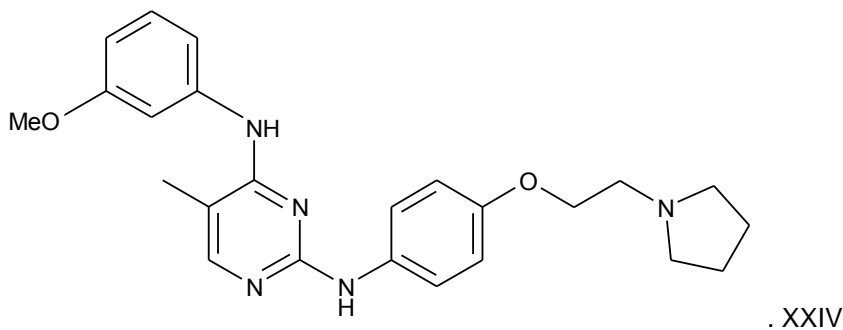
10 Приклад 45. 2-Хлор-N-(3-метоксифеніл)-5-метилпіримідин-4-амін (проміжний продукт 24):



15 До розчину 2-хлор-5-метилпіримідин-4-аміну (320 мг, 2,23 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) додали 1-бром-3-метоксибензол (458,5 мг, 2,45 ммоль), Cs₂CO₃ (2,9 г, 8,9 ммоль), Pd₂(dba)₃ (201 мг, 0,22 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 382 мг, 0,66 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×100 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na₂SO₄). Розчинник видалили до 5 мл і додали гексан (100 мл). Тверду

20 речовину зібрали шляхом фільтрації. Цей сирий продукт, тобто зазначений у заголовку проміжний продукт 24 (500 мг, 90 %), використовували в наступній реакції без подальшої очистки.

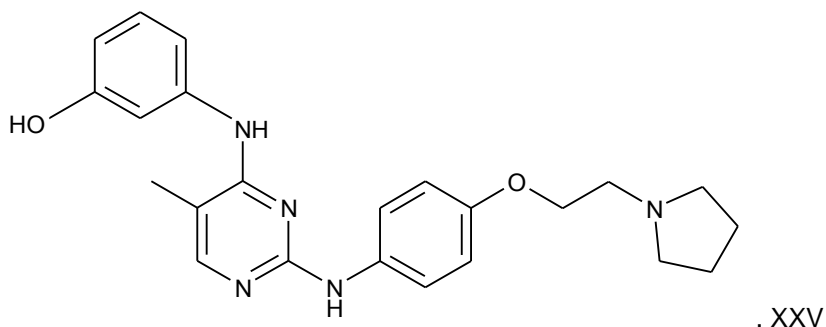
Приклад 46. N²-(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N⁴-(3-метоксифеніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін (сполука XXIV):



30 До розчину описаного вище проміжного продукту 24 (240 мг, 0,96 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додали 4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)бензоламін (200 мг, 0,96 ммоль), Cs₂CO₃ (1,3 мг, 4,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (82 мг, 0,09 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 156 мг, 0,27 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×50 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na₂SO₄). Розчинник видалили у вакуумі. Цей сирий продукт очистили шляхом HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначену в

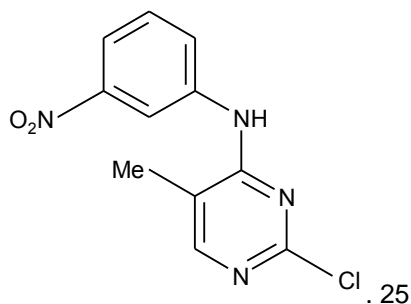
35 заголовку сполуку XXIV (85 мг, 20 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,89-1,91 (m, 2H); 1,98-2,05 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 3,07-3,12 (m, 2H); 3,52-3,56 (m, 4H); 3,73 (s, 3H); 4,33 (t, J=4,5 Гц, 2H); 6,83-6,85 (m, 1H); 6,91 (d, J=8,8 Гц, 2H); 7,17 (s, 1H); 7,34 (d, J=8,8 Гц, 2H); 7,41 (t, J=7,7 Гц, 1H); 7,56 (d, J=7,7 Гц, 1H); 7,89 (s, 1H); 9,75 (s, 1H); 10,51 (s, 1H); 10,96 (br, 1H). MS (EI): 420,2.

40 Приклад 47. 3-(2-(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніламіно)-5-метилпіримідин-4-іламіно)фенол (сполука XXV):



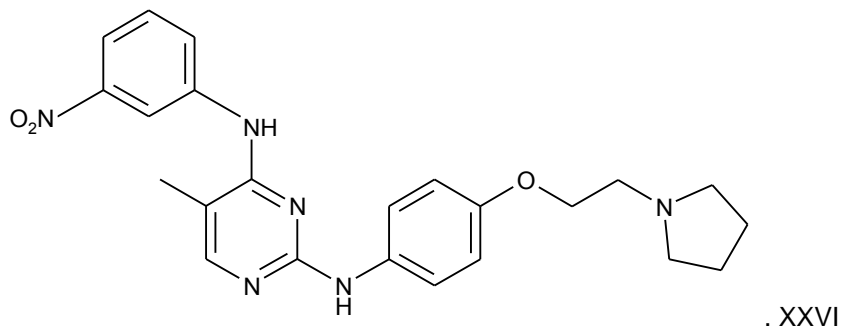
До розчину описаної вище сполуки XXIV (50 мг, 0,1 ммоль) у безводному CH_2Cl_2 (10 мл) додали 1,0 М BBr_3 у CH_2Cl_2 (0,3 мл, 0,3 ммоль). Утворену суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після цього до суміші насичений розчин NaHCO_3 (20 мл), і органічний шар відокремили. Водну фазу екстрагували у CH_2Cl_2 (3×10 мл). Об'єднаний органічний розчин просушили (Na_2SO_4). Утворений продукт очистили за допомогою HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначену в заголовку сполуку XXV (17 мг, 35 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 1,89 (br, 2H); 2,00 (br, 2H); 2,14 (s, 3H); 3,09 (br, 2H); 3,42 (br, 4H); 4,33 (br, 2H); 6,72 (d, $J=7,1$ Гц, 1H); 6,91 (d, $J=8,4$ Гц, 2H); 6,96 (d, $J=7,6$ Гц, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,18 (t, $J=8,0$ Гц, 1H); 7,38 (d, $J=8,6$ Гц, 2H); 7,88 (s, 1H); 9,70 (s, 1H); 9,74 (s, 1H); 10,55 (s, 1H); 11,09 (br, 1H). MS (EI): 406,2.

Приклад 48. 2-Хлор-5-метил-N-(3-нітрофеніл)піримідин-4-амін (проміжний продукт 25):



До розчину 2-хлор-5-метилпіримідин-4-аміну (232 мг, 1,61 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) додали 1-бром-3-нітробензол (359 мг, 1,78 ммоль), Cs_2CO_3 (2,1 г, 6,4 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (146 мг, 0,16 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 278 мг, 0,48 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×100 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na_2SO_4). Розчинник видалили до 5 мл і до суміші додали гексан (100 мл). Тверду речовину зібрали шляхом фільтрації. Цей сирий продукт, котрим був зазначений у заголовку проміжний продукт 25, використовували в наступній реакції без подальшої очистки.

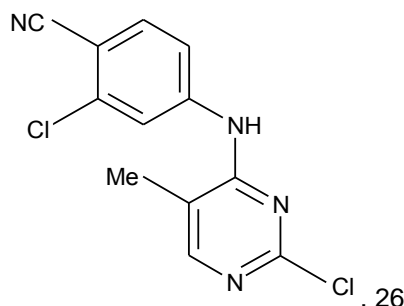
Приклад 49. N^2 -(4-(2-(піролідін-1-іл)етокси)феніл]-5-метил-N 4 -(3-нітрофеніл)піримідин-2,4-діамін (сполука XXVI):



До розчину описаного вище проміжного продукту 25 в 1,4-діоксані (40 мл) додали 4-(2-(піролідін-1-іл)етокси)бензоламін (367 мг, 1,78 ммоль), Cs_2CO_3 (2,1 г, 6,4 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (146

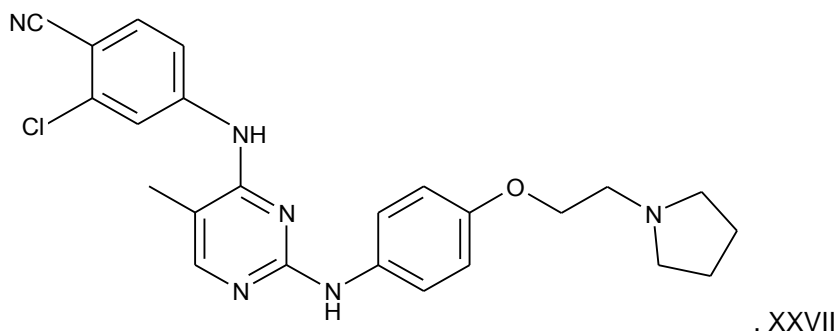
мг, 0,16 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 218 мг, 0,48 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×50 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na₂SO₄). Розчинник видалили у вакуумі. Цей сирий продукт очистили шляхом HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначену в заголовку сполуку XXVI (51 мг, 7 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,89-1,92 (m, 2H); 1,98-2,05 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 3,10-3,12 (m, 2H); 3,52-3,57 (m, 4H); 4,33 (t, J=4,8 Гц, 2H); 6,90 (d, J=8,9 Гц, 2H); 7,32 (d, J=8,9 Гц, 2H); 7,67 (t, J=8,2 Гц, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,56 (dd, J=8,4 Гц, J=1,8 Гц, 1H); 8,09 (d, J=7,4 Гц, 1H); 8,45 (s, 1H); 10,14 (s, 1H); 10,60 (s, 1H); 11,17 (br, 1H). MS (EI): 435,2.

Приклад 50. 4-(2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іламіно)-2-хлорбензонітрил (проміжний продукт 26):



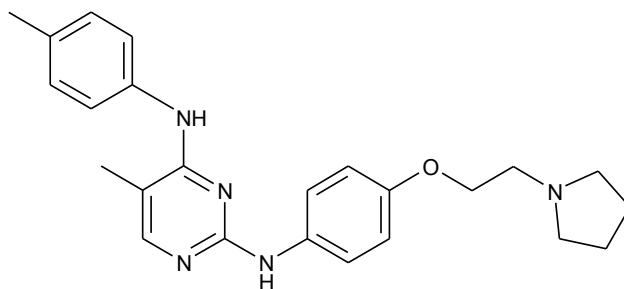
До розчину 2-хлор-5-метилпіримідин-4-аміну (144 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додали 4-бром-2-хлорбензонітрил (217 мг, 1,0 ммоль), Cs₂CO₃ (1,3 г, 4,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (91 мг, 0,1 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 173 мг, 0,3 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×100 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na₂SO₄). Розчинник видалили до 5 мл і додали гексан (100 мл). Тверду речовину зібрали шляхом фільтрації. Цей сирий продукт, тобто зазначений у заголовку проміжний продукт 26, використовували в наступній реакції без подальшої очистки.

Приклад 51. 4-(2-(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніламіно)-5-метилпіримідин-4-іламіно)-2-хлорбензонітрил (сполука XXVII):



До розчину описаного вище проміжного продукту 26 (140 мг, 0,5 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додали 4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)бензоламін (113 мг, 0,55 ммоль), Cs₂CO₃ (660 мг, 2,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (46 мг, 0,05 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 87 мг, 0,15 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×50 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na₂SO₄). Розчинник видалили у вакуумі. Цей сирий продукт очистили шляхом HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначену в заголовку сполуку XXVII (11,5 мг, 5 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,89-1,92 (m, 2H); 1,98-2,05 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 3,08-3,13 (m, 2H); 3,56-3,59 (m, 4H); 4,36 (t, J=4,9 Гц, 2H); 7,03 (d, J=9,0 Гц, 2H); 7,40 (d, J=9,0 Гц, 2H); 7,87 (br, 1H); 7,92 (d, J=8,6 Гц, 1H); 8,03 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 9,82 (br, 1H); 10,37 (br, 1H); 10,90 (br, 1H). MS (EI): 449,1.

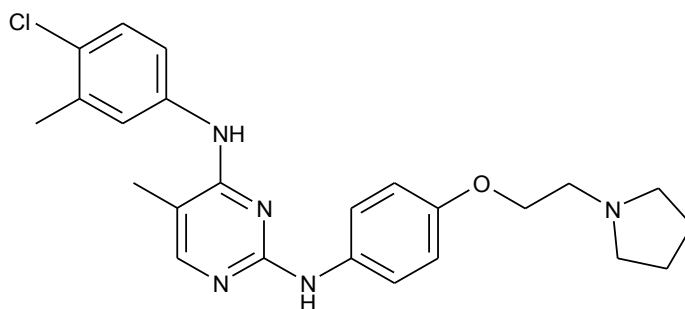
Приклад 52. N²-(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніл)-5-метил-N⁴-р-толілпіримідин-2,4-діамін (сполука XXVIII):



. XXVIII

До розчину описаного вище проміжного продукту 11 (50 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-діоксані (20
 5 мл) додали 1-бром-4-метилбензол (28 мг, 0,16 ммоль), Cs_2CO_3 (210 мг, 0,64 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$
 (10 мг, 0,01 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 18 мг, 0,03
 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону.
 Тверду фазу відфільтрували, розчинник видалили у вакуумі. Цей сирій продукт очистили
 шляхом HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначену в заголовку сполуку XXVIII (15,7
 10 мг, 6 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 1,85-
 1,89 (m, 2H); 1,96-2,01 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 3,04-3,08 (m, 2H); 3,51-3,55 (m, 4H); 4,32
 (br, 2H); 6,89 (br, 2H); 7,18 (br, 2H); 7,31 (br, 2H); 7,41 (br, 2H); 7,84 (s, 1 H); 9,71 (s, 1 H); 10,46 (s,
 1 H); 11,13 (br, 1 H). MS (EI): 404,2.

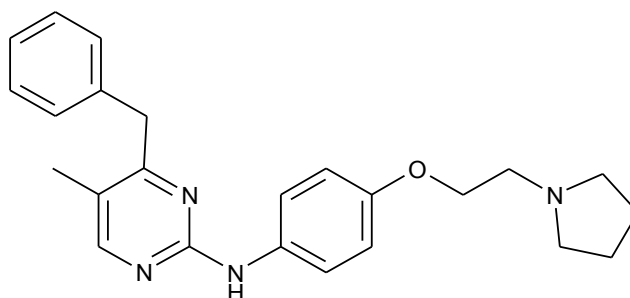
Приклад 53. N^2 -(4-(2-Піролідин-1-іл)етокси)феніл)- N^4 -(4-хлор-3-метилфеніл)-5-
 15 метилпіримідин-2,4-діамін (сполука XXIX):



. XXIX

До розчину описаного вище проміжного продукту 11 (80 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-діоксані (20
 20 мл) додали 4-бром-1-хлор-2-метилбензол (63 мг, 0,30 ммоль), Cs_2CO_3 (326 мг, 1,0 ммоль),
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 мг, 0,02 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 36 мг,
 0,06 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері
 аргону. Тверду фазу відфільтрували. Розчинник видалили у вакуумі. Цей сирій продукт
 очистили шляхом HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначену в заголовку сполуку
 25 XXIX (17,5 мг, 15 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц,
 DMSO-d_6): 1,85-1,89 (m, 2H); 1,96-2,01 (m, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 3,04-3,08 (m, 2H); 3,51-
 3,55 (m, 4H); 4,32 (br, 2H); 6,91 (br, 2H); 7,04 (br, 1H); 7,31 (br, 1H); 7,41 (br, 2H); 7,58 (s, 1H); 7,89
 (br, 1H); 9,75 (s, 1H); 10,54 (s, 1H); 11,13(br, 1H). MS (EI): 438,1.

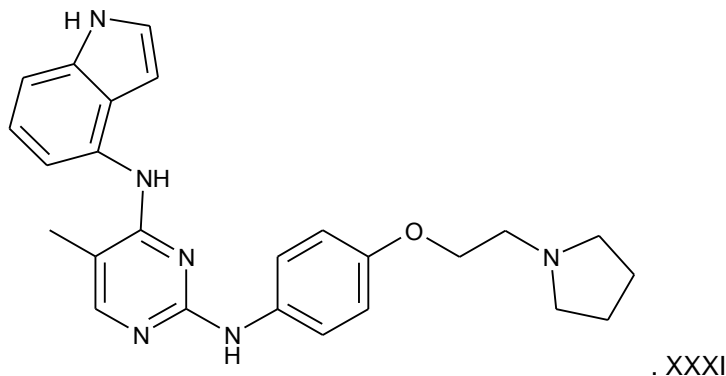
Приклад 54. N -(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніл)-4-бензил-5-метилпіримідин-2-амін
 30 (сполука XXX):



. XXX

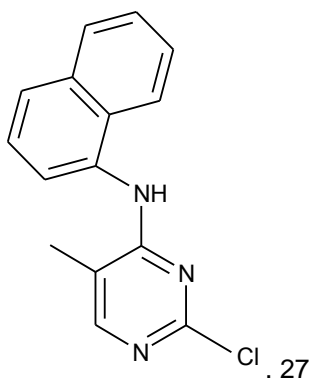
До розчину 4-бензил-2-хлорпіримідин (286 мг, 1,4 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додали 4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)бензоламін (288 мг, 1,4 ммоль), Cs_2CO_3 (1,82 г, 5,6 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,1 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 173 мг, 0,3 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували. Розчинник видалили у вакуумі. Цей сирий продукт очистили шляхом HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначену в заголовку сполуку XXX (42 мг, 10 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 1,89 (br, 2H); 2,00 (br, 2H); 3,09 (br, 2H); 3,54 (br, 4H); 4,31 (br, 2H); 6,71 (d, $J=5,0$ Гц, 1H); 6,93 (d, $J=8,8$ Гц, 2H); 7,24 (m, 1H); 7,32 (m, 4H); 7,62 (d, $J=8,8$ Гц, 2H); 8,32 (d, $J=5,0$ Гц, 1H); 9,66 (s, 1H); 10,92 (br, 1H). MS (EI): 375,2.

Приклад 55. 4-((1H-індол-4-іл)метил)-N-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-5-метилпіримідин-2-амін (сполука XXXI):



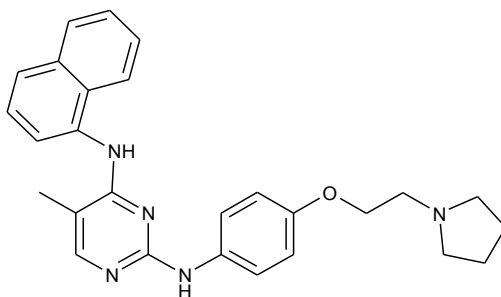
До розчину описаного вище проміжного продукту 11 (460 мг, 1,46 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додали 4-бром-1H-індол (288 мг, 1,46 ммоль), Cs_3CO_3 (1,95 г, 6,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (128 мг, 0,14 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 243 мг, 0,42 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж ночі в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували. Розчинник видалили у вакуумі. Цей сирий продукт очистили шляхом HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначену в заголовку сполуку XXXI (66 мг, 10 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 1,87 (br, 2H); 1,98-2,05 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 3,15 (br, 2H); 3,52 (br, 2H); 3,69 (br, 2H); 4,24 (br, 2H); 6,33 (s, 1H); 6,60 (br, 2H); 6,82 (br, 1H); 6,92 (br, 1H); 7,02 (br, 2H); 7,16 (br, 1H); 7,26 (br, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,88 (m, 1H); 10,11 (s, 1H); 11,40 (s, 1H). MS (EI): 429,1.

Приклад 56. 2-Хлор-5-метил-N-(нафталін-1-іл)піримідин-4-амін (проміжний продукт 27):



До розчину 2-хлор-5-метилпіримідин-4-амін (144 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) додали 1-бромнафталін (227 мг, 1,1 ммоль), Cs_2CO_3 (1,3 г, 4,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 мг, 0,1 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 183 мг, 0,3 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×100 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na_2SO_4). Розчинник видалили до 5 мл і додали гексан (100 мл). Тверду речовину зібрали шляхом фільтрації. Цей сирий продукт, тобто зазначений у заголовку проміжний продукт 27, використовували в наступній реакції без подальшої очистки.

Приклад 57. N-(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніл)-5-метил-4-(нафталін-1-іл)піримідин-2-амін (сполука XXXII):



. XXXII

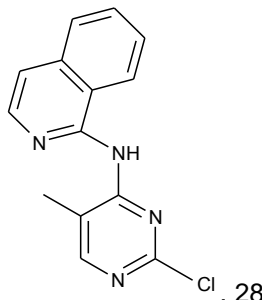
5

До розчину описаного вище проміжного продукту 27 (235 мг, 0,87 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додали 4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)бензоламін (183 мг, 0,87 ммоль), Cs_2CO_3 (1,3 г, 4,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 мг, 0,05 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 87 мг, 0,15 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×50 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na_2SO_4). Розчинник видалили у вакуумі. Цей сирий продукт очистили шляхом HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначену в заголовку сполуку XXXII (89 мг, 21 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 1,88-1,90 (m, 2H); 1,97-2,03 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 3,03-3,08 (m, 2H); 3,50-3,53 (m, 4H); 4,21 (t, $J=4,9$ Гц, 2H); 6,50 (d, $J=7,2$ Гц, 2H); 6,82 (d, $J=8,6$ Гц, 2H); 7,54 (d, $J=7,8$ Гц, 2H); 7,57-7,61 (m, 1H); 7,63 (t, $J=7,4$ Гц, 1H); 7,89 (d, $J=8,3$ Гц, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,02 (d, $J=8,3$ Гц, 1H); 8,08 (d, $J=7,7$ Гц, 1H); 10,37 (s, 1H); 10,43 (s, 1H); 10,93 (br, 1H). MS (EI): 440,1.

10

15

Приклад 58. 1-(2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іл)ізохінолін (проміжний продукт 28):



. 28

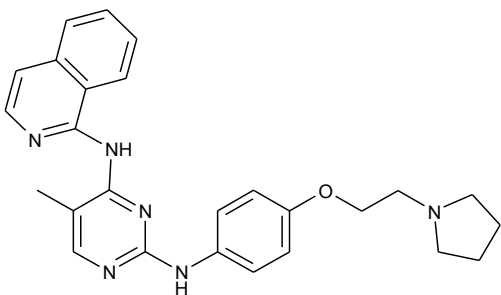
20

До розчину 2-хлор-5-метилпіримідин-4-аміну (144 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) додали 1-хлорізохінолін (164 мг, 1,0 ммоль), Cs_2CO_3 (1,3 г, 4,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 мг, 0,1 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 183 мг, 0,3 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×100 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na_2SO_4). Розчинник видалили до 5 мл і додали гексан (100 мл). Тверду речовину зібрали шляхом фільтрації. Цей сирий продукт, тобто зазначений у заголовку проміжний продукт 28, використовували в наступній реакції без подальшої очистки.

25

30

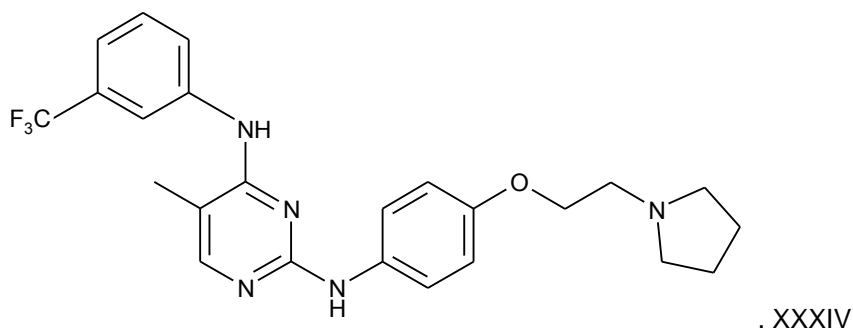
Приклад 59. N-(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніл)-4-(ізохінолін-1-іл)-5-метилпіримідин-2-амін (сполука XXXIII):



. XXXIII

До розчину описаного вище проміжного продукту 28 (90 мг, 0,33 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) додали 4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)бензоламін (76 мг, 0,37 ммоль), Cs₂CO₃ (391 мг, 1,2 ммоль), Pd₂(dba)₃ (28 мг, 0,03 ммоль) і 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xant Phos, 52 мг, 0,09 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 4 годин в атмосфері аргону. Тверду фазу відфільтрували і фільтрат промили сольовим розчином (1×50 мл). Органічний розчин відокремили і висушили (Na₂SO₄). Розчинник видалили у вакуумі. Цей сирий продукт очистили шляхом HPLC-хроматографії і в результаті одержали зазначену в заголовку сполуку XXXIII (21 мг, 15 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,64-1,70 (m, 6H); 2,23 (s, 3H); 2,78 (t, J=5,9 Гц, 2H); 4,04 (t, J=5,9 Гц, 2H); 6,38 (d, J=7,2 Гц, 1H); 6,93 (d, J=9,0 Гц, 2H); 6,97 (d, J=7,2 Гц, 1H); 7,45 (br, 1H); 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H); 7,58-7,62 (m, 1H); 7,70-7,78 (m, 2H); 8,04 (s, 1H); 8,75 (d, J=8,1 Гц, 1H); 9,06 (s, 1H); 9,19 (s, 1H). MS (EI): 441,2.

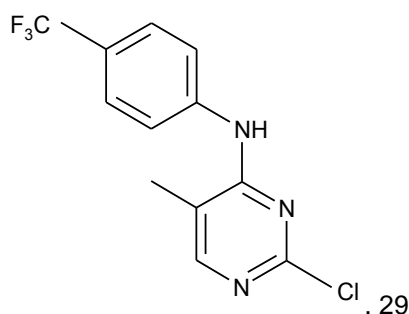
Приклад 60. N²-(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N⁴-(3-(трифторметил)феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін (сполука XXXIV):



Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (143 мг, 1,0 ммоль), 1-бром-3-(трифторметил)бензолу (225 мг, 1,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9,0 мг, 0,01 ммоль), ксантифосу (12 мг, 0,02 ммоль) і карбонату цезію (650 мг, 2,0 ммоль) суспендували в діоксані (15 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 15 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (30 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Після очистки залишку за допомогою HPLC-хроматографії отримали N⁴-(3-(трифторметил)феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін у вигляді твердої речовини не цілком білого кольору (192 мг, 67 %). MS (ESI⁺): m/z 288 (M+H)⁺. Суміш N⁴-(3-(трифторметил)феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діаміну (28,7 мг, 0,1 ммоль) і 4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)бензоламіну (22 мг, 0,12 ммоль) розчинили в оцтовій кислоті (5 мл) і гріли під мікрохвильовим опромінюванням при температурі 150 °C протягом 10 хвилин.

Після цього суміш охолодили до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку XXXIV, яка являла собою тверду речовину коричневого кольору (16 мг, 35 %). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,65-1,71 (m, 4H); 2,11 (s, 3H); 2,45-2,55 (m, 4H); 2,74 (t, J=6,0 Гц, 2H); 3,98 (t, J=6,0 Гц, 2H); 6,76 (d, J=9,0 Гц, 2H); 7,35 (d, J=5,1 Гц, 1H); 7,45-7,57 (m, 3H); 7,9-7,97 (m, 2H); 8,20 (d, J=7,6 Гц, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); m/z 458 (M+H)⁺.

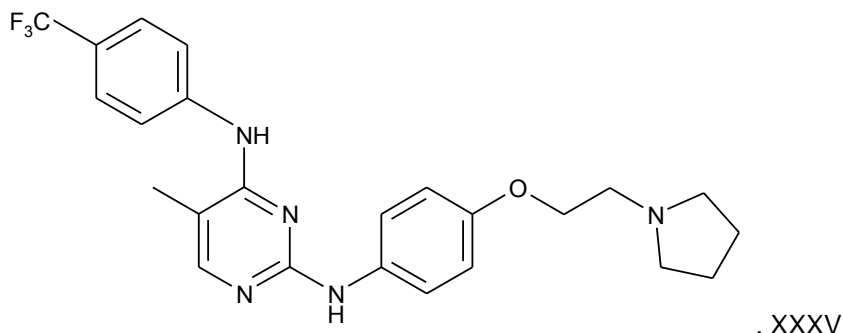
Приклад 61. 2-Хлор-N-(4-(трифторметил)феніл)-5-метилпіримідин-4-амін (проміжний продукт 29):



Суспензію 2-хлор-5-метилпіримідин-4-аміну (159 мкл, 1,2 ммоль), 1-бром-4-(трифторметил)бензолу (150 мг, 1,0 ммоль), трет-бутоксиду калію (224 мг, 2,0 ммоль), ксантфосу (120 мг, 0,2 ммоль) та ацетату паладію (26 мг, 0,1 ммоль) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці та опромінювали при температурі 160 °C протягом 15 хв.

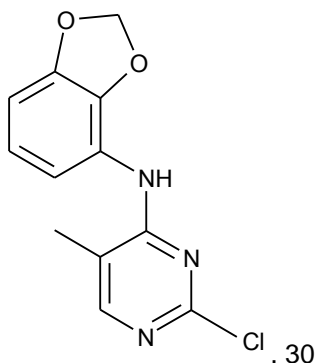
Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, тверду речовину відфільтрували, омили DCM, і розчин концентрували під зниженим тиском. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до EtOAc), отримавши зазначений у заголовку проміжний продукт 29 (128,7 мг, 43 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (ESI+): m/z 288 (M+H)⁺.

Приклад 62. N²-(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N⁴-(4-(трифторметил)феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін (сполука XXXV):



Суміш описаних вище проміжних продуктів 29 (128 мг, 0,5 ммоль) і 6 (212 мг, 1,0 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (5 мл) і гріли при температурі 75 °C протягом 18 годин. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишку надали основності насиченим водним розчином NaHCO₃ (50 мл) та екстрагували в DCM (2×50 мл). Органічний шар концентрували у вакуумі, і цей сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії з оберненою фазою на колонці C18 (елюент: від води до CH₃CN, 0,1 % TFA). Водні фракції нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO₃ та екстрагували етилацетатом EtOAc. Органічні фази концентрували у вакуумі, а залишок відібрали у DCM. Додали HCl в діоксані разом з етером і утворену тверду речовину відфільтрували, отримавши в результаті гідрохлорид зазначеної в заголовку сполуки XXXV (166 мг, 70 %), яка являла собою тверду речовину сірого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1,80-1,95 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 6H), 4,33 (t, J=4,7 Гц, 2H), 6,97 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,73 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,83 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 9,92 (brs, 1H), 10,44 (brs, 1H), 10,85 (br s, 1H); MS (ESI+): m/z 458,5 (M+H)⁺.

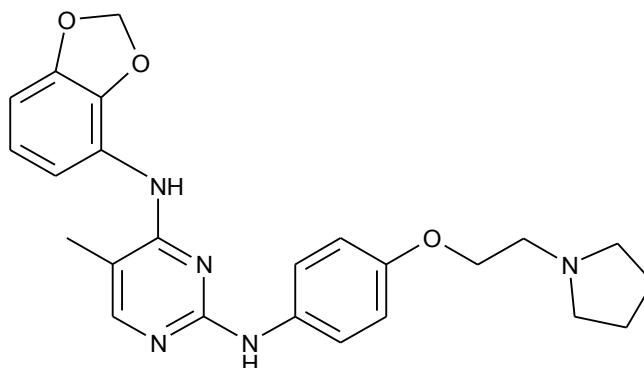
Приклад 63. Бензо[1,3]діоксол-4-іл-(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)амін (проміжний продукт 30):



Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (1,4 г, 9,7 ммоль), 4-бромбензо[1,3]діоксолу (2,0 г, 10 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,80 г, 0,87 ммоль), ксантфосу (1,0 г, 1,7 ммоль) і карбонату цезію (6,3 г, 19 ммоль) суспендували в діоксані (40 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 5 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (30 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до

50 % EtOAc/гексан), одержавши зазначену в заголовку сполуку (1,0 г, 39 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 2,13 (s, 3H), 5,99 (s, 2H), 6,80-6,90 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H). MS (ES $^+$): m/z 264 (M+H) $^+$.

Приклад 64. N 4 -Бензо[1,3]діоксол-4-іл-5-метил-N 2 -[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука XXXVI):

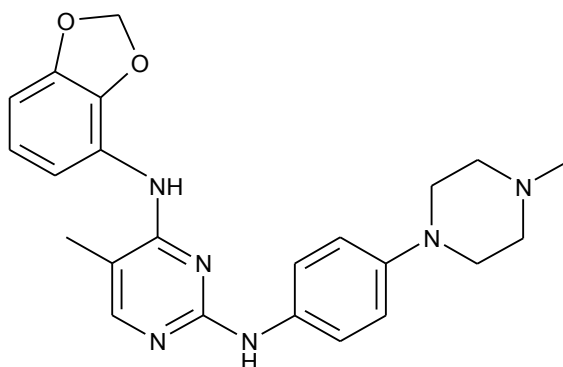


. XXXVI

Суміш проміжного продукту 30 (0,25 г, 0,95 ммоль) і 4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіну (0,40 г, 1,9 ммоль) в оцтовій кислоті (15 мл) гріли при температурі 100 °C протягом 20 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (20 мл) та нейтралізували до pH~7 10 % розчином NaOH. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (2×30 мл) і органічний шар відокремили. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над безводним Na $_2$ SO $_4$ і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від DCM до 20 % MeOH/DCM), одержавши зазначену в заголовку сполуку (0,14 г, 34 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 1,65-1,75 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 4H), 2,78-2,88 (m, 2H), 3,98 (t, J=5,8 Гц, 2H), 5,89 (s, 2H), 6,65 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,79-6,84 (m, 2H), 6,89 (dd, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,73 (s, 1H). MS (ES $^+$): m/z 434 (M+H) $^+$.

Приклад 65. N 4 -Бензо[1,3]діоксол-4-іл-5-метил-N 2 -[4-метилпіперазин-1-іл]феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука XXXVII):

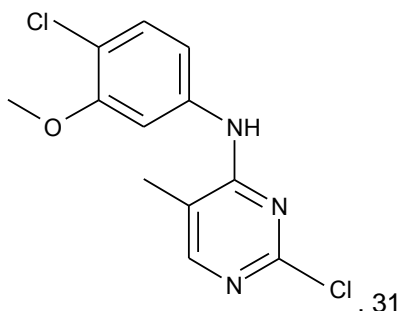


. XXXVII

Суміш проміжного продукту 30 (0,10 г, 0,38 ммоль) і 4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіну (0,12 г, 0,51 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 150 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок відібрали у воді (20 мл), а суміш нейтралізували 10 % розчином NaOH, аж поки не утворився твердий осад. Цю тверду речовину відфільтрували, а потім очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від DCM до 15 % MeOH/DCM), одержавши зазначену в заголовку сполуку (22 мг, 14 %), яка являла собою тверду речовину світло-червоного кольору.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ 2,06 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,44 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,97 (t, J=4,9 Гц, 4H), 5,89 (s, 2H), 6,67 (d, J=9,1 Гц, 2H), 6,80-6,86 (m, 2H), 6,91 (dd, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,63 (s, 1H). MS (ES $^+$): m/z 419 (M+H) $^+$.

Приклад 66. (4-Хлор-3-метоксифеніл)(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)амін (проміжний продукт 31):



5

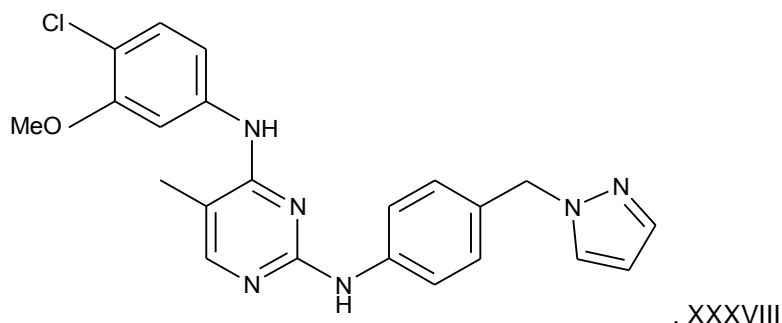
Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,50 г, 3,5 ммоль), 4-бром-1-хлор-2-метоксифенолу (0,65 мл, 4,8 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,17 г, 0,19 ммоль), ксантфосу (0,22 г, 0,38 ммоль) і карбонату цезію (2,3 г, 7,1 ммоль) суспендували в діоксані (20 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 5 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (30 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до 40 % EtOAc/гексан), одержавши зазначену в заголовку сполуку (0,55 г, 55 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору.

10

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,18 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,35 (dd, $J=8,6,2,3$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,91 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 284 (M+H)⁺.

15

Приклад 67. N^4 -(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил- N^2 -(4-піразол-1-ілметилфеніл)піримідин-2,4-діамін (сполука XXXVIII):



. XXXVIII

20

Суспензію проміжного продукту 31 (0,20 г, 0,70 ммоль), 4-піразол-1-ілметилфеніламіну (0,14 г, 0,81 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 мг, 0,044 ммоль), ксантфосу (50 мг, 0,086 ммоль) і карбонату цезію (0,50 г, 1,5 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (40 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а утворену в результаті тверду речовину розчинили в мінімальній кількості EtOAc і гексану, що додавалися, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації зазначена у заголовку сполука була отримана у вигляді твердої речовини не цілком білого кольору (0,13 г, 44 %).

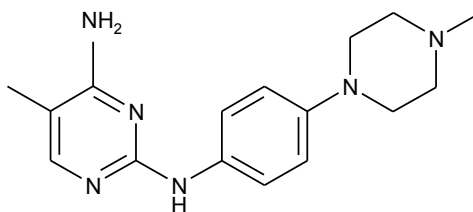
25

30

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,11 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,25 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,60 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,75 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,04 (s, 1H) MS (ES⁺): m/z 421 (M+H)⁺.

35

Приклад 68. 5-Метил- N^2 -[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл-1-піримідин-2,4-діамін (проміжний продукт 32):

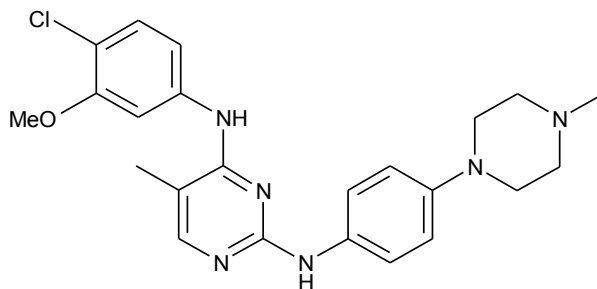


. 32

Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (1,0 г, 6,9 ммоль) і 4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіну (1,5 мл, 7,8 ммоль) в оцтовій кислоті (15 мл) гріли при температурі 100 °С впродовж 2,5 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (20 мл), а суміш нейтралізували 10 % розчином NaOH, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації і промивання водою була отримана зазначена у заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину сірого кольору (1,3 г, 63 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,88 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,44 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3,00 (t, J=4,8 Гц, 4H), 6,27 (s, 2H), 6,79 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,57 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 299 (M+H)⁺.

Приклад 69. N⁴-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N²-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука XXXIX):

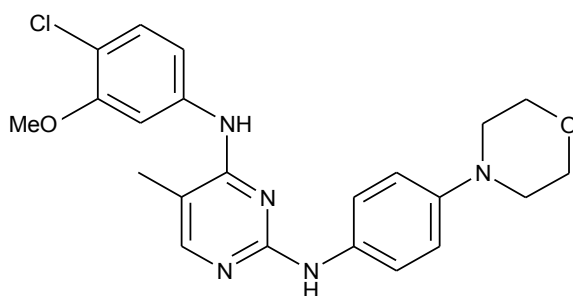


. XXXIX

Суспензію проміжного продукту 32 (0,30 г, 1,0 ммоль), 4-бром-1-хлор-2-метоксифенолу (0,20 мл, 1,5 ммоль), Pd₂(dba)₃ (50 мг, 0,055 ммоль), ксантифосу (65 мг, 0,11 ммоль) і карбонату цезію (0,70 г, 2,1 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,8 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °С протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO₃ (40 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок розтерли в порошок у суміші EtOAc/гексан (1/5, 30 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (0,20 г, 46 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,09 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,45 (t, J=4,9 Гц, 4H), 3,02 (t, J=4,9 Гц, 4H), 3,73 (s, 3H), 6,79 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,27 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,42-7,47 (m, 3H), 7,49 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 439 (M+H)⁺.

Приклад 70. N⁴-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N²-(4-морфолін-4-ілфеніл)піримідин-2,4-діамін (сполука XL):

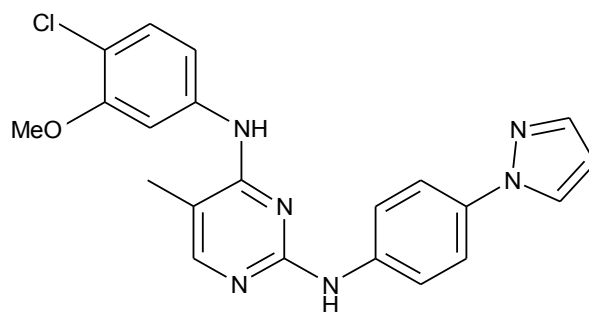


. XL

Суміш проміжного продукту 31 (0,10 г, 0,35 ммоль) і 4-морфолін-4-іл-феніламіну (80 мг, 0,45 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °С протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок відібрали у воді (20 мл), а суміш нейтралізували 10 % розчином NaOH, аж поки не утворився твердий осад. Цю тверду речовину відфільтрували, а потім очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від DCM до 10 % MeOH/DCM), одержавши зазначену в заголовку сполуку (55 мг, 37 %) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,10 (s, 3H), 3,00 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3,71-3,76 (m, 7H), 6,80 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,28 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 426 (M+H)⁺.

Приклад 71. N⁴-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N²-(4-піразол-1-іл-феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука XLI):

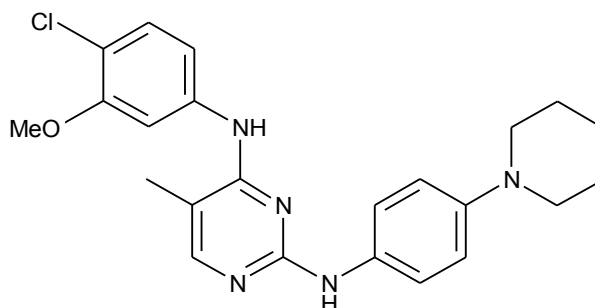


. XLI

Суміш проміжного продукту 31 (90 мг, 0,32 ммоль) і 4-піразол-1-ілфеніламіну (70 мг, 0,44 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °С протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок відібрали у воді (20 мл), а суміш нейтралізували 10 % розчином NaOH, поки не утворився твердий осад. Цю тверду речовину відфільтрували, а потім очистили шляхом HPLC-хроматографії. Нейтралізовані фракції об'єднали і концентрували, одержавши зазначену в заголовку сполуку (40 мг солі TFA, 24 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,54 (t, J=1,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,71 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,73 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,41 (d, J=2,5 Гц, 1H), 9,41 (s, 1H), 10,05 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 407 (M+H)⁺.

Приклад 72. N⁴-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N²-(4-піперидин-1-ілфеніл)піримідин-2,4-діамін (XLII):



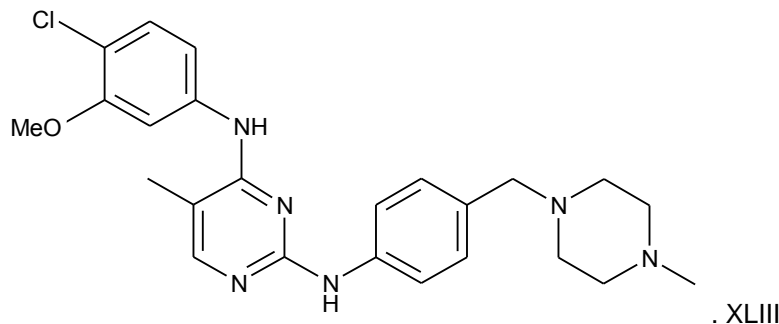
. XLII

Суміш проміжного продукту 31 (0,11 г, 0,39 ммоль) і 4-піперидин-1-ілфеніламіну (90 мг, 0,51 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °С протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок відібрали у воді (20 мл), а суміш нейтралізували 10 % розчином NaOH, аж поки не утворився твердий осад. Цю тверду речовину відфільтрували, а потім очистили за допомогою флеш-хроматографії на

силікагелі (елюент: від гексану до 70 % EtOAc/гексан), одержавши зазначену у заголовку сполуку (10 мг, 6 %) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,48-1,53 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 3,00 (t, J=5,4 Гц, 4H), 3,73 (s, 3H), 6,78 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,27 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,50 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 424 (M+H)⁺.

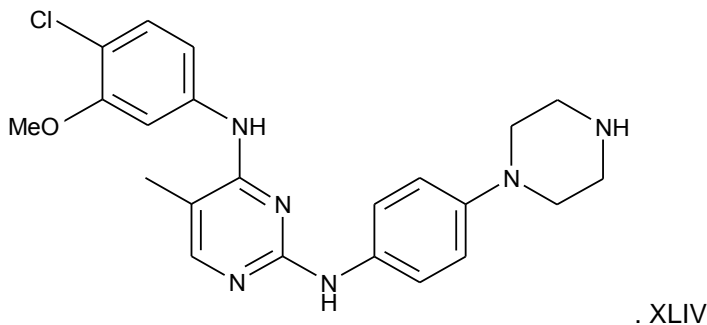
Приклад 73. N⁴-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N²-[4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)феніл1-піримідин-2,4-діамін (XLIII):



Суспензію проміжного продукту 31 (50 мг, 0,18 ммоль), 4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)феніламіну (50 мг, 0,24 ммоль), Pd₂(dba)₃ (10 мг, 0,011 ммоль), ксантифосу (13 мг, 0,022 ммоль) і карбонату цезію (0,12 г, 0,37 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від DCM до 10 % MeOH/DCM), одержавши зазначену у заголовку сполуку (35 мг, 44 %) у вигляді твердої речовини не цілком білого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,11 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,20-2,45 (m, 8H), 3,35 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 7,07 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,28 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,47 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,98 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 453 (M+H)⁺.

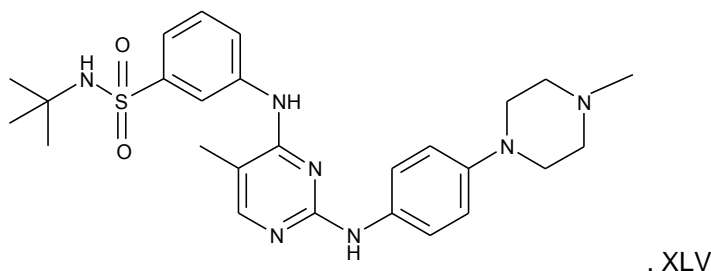
Приклад 74. N⁴-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N²-(4-піперазин-1-іл-феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука XLIV):



Суміш проміжного продукту 31 (0,20 г, 0,70 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(4-амінофеніл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,22 г, 0,79 ммоль) в оцтовій кислоті (4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 150 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, й очищені фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO₃ розчин (40 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували, в утворену тверду речовину розчинили в мінімальній кількості EtOAc, і до розчину додали гексан, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (0,10 г, 33 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,10 (s, 3H), 3,16 (s, 8H), 3,73 (s, 3H), 6,83 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,49-7,52 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,81 (s, 1H) MS (ES⁺): m/z 425 (M+H)⁺.

Приклад 75. N-Трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука XLV):

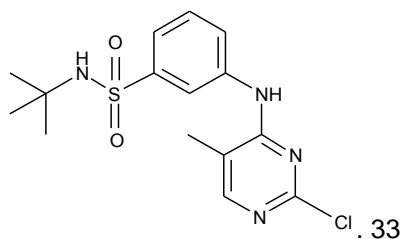


5

Суспензію проміжного продукту 32 (0,30 г, 1,0 ммоль), 3-бром-N-трет-бутил-бензолсульфонамід (0,35 г, 1,2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60 мг, 0,066 ммоль), ксантофосу (70 мг, 0,12 ммоль) і карбонату цезію (0,70 г, 2,1 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 8 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (40 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували і залишок розтерли в порошок у суміші EtOAc /гексан (1/7, 40 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (0,30 г, 59 %).

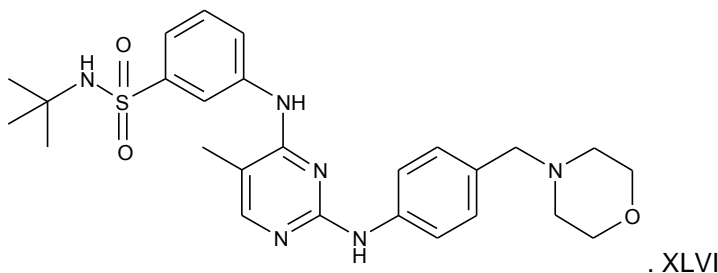
^1H ЯМР (500 МГц; DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,11 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 3,02 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 6,81 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,45-7,52 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,10-8,16 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,70 (s, 1H) MS (ES⁺): m/z 510 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 76. N-Трет-бутил-3-(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіно)бензолсульфонамід (проміжний продукт 33):



Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,4 г, 2,8 ммоль), 3-бром-N-трет-бутилбензолсульфонамід (1,0 г, 3,4 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,17 г, 0,19 ммоль), ксантофосу (0,2 г, 3,5 ммоль) і карбонату цезію (2,0 г, 6,1 ммоль) суспендували в діоксані (25 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 3 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (30 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в EtOAc і до розчину додали гексан, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука (1,2 г, 98 %), яка являла собою тверду речовину світло-коричневого кольору. Цей продукт використовувався на наступній стадії без очистки. MS (ES⁺): m/z 355 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

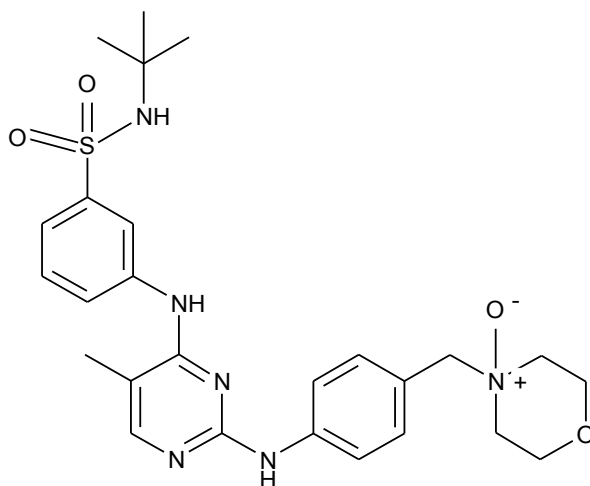
Приклад 77. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-морфолін-4-ілметилфеніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука XLVI):



Суміш проміжного продукту 33 (0,50 г, 1,4 ммоль), 4-морфолін-4-ілметилфеніламіну (0,35 г, 1,8 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,10 г, 0,11 ммоль), ксантофосу (0,12 г, 0,21 ммоль) і карбонату цезію (1,0 г, 3,1 ммоль) суспендували в діоксані (25 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 3 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (30 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії і очищені фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (50 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×50 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували і утворену тверду речовину розчинили в мінімальній кількості EtOAc. До розчину додали гексан, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (0,23 г, 31 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,28-2,34 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,55 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 7,10 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,95 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 511 (M+H)⁺.

Приклад 78. N-Трет-бутил-3-(5-метил-2-[4-(4-оксиморфолін-4-ілметил)феніламіно]піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука XLVII):

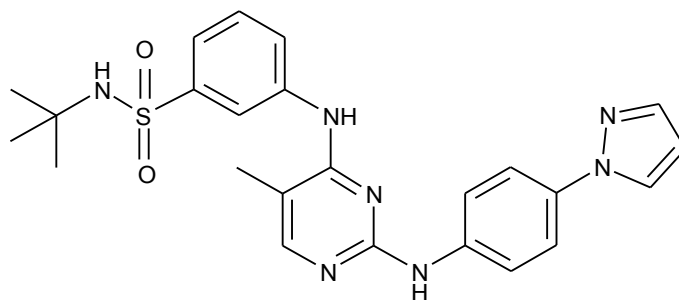


. XLVII

Розчин описаної вище сполуки XLVI (30 мг, 0,06 ммоль) і 3-хлорпербензойної кислоти (77 %, 14 мг, 0,06 ммоль) у хлороформі (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видалили шляхом роторного випаровування і отриману у результаті суміш очистили силікагелем з елюентом із суміші 20 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (15 мг, 48 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,71 (d, $J=10,9$ Гц, 2H), 3,63 (d, $J=9,9$ Гц, 2H), 4,08 (t, $J=11,6$ Гц, 2H), 4,28 (s, 2H), 7,38 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J=5,0$ Гц, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,66 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,13 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 527 (M+H)⁺.

Приклад 79. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-піразол-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука XLVIII):

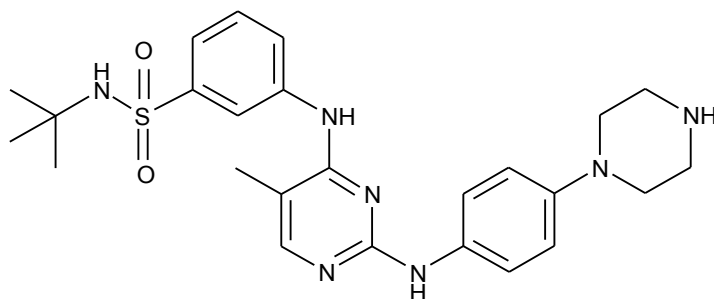


. XLVIII

Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль) і 4-піразол-1-ілфеніламіну (50 мг, 0,31 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 130 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок відібрали у воді (20 мл) і нейтралізували 10 % розчином NaOH, аж поки не утворився твердий осад. Цю тверду речовину коричневого кольору відфільтрували, а потім очистили шляхом HPLC-хроматографії. Оброблені фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO₃ (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували і утворену тверду речовину розчинили в мінімальній кількості EtOAc і до розчину додали гексан, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (15 мг, 11 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 6,49 (t, J=2,2 Гц, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,68 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,77 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,33 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,17 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 478 (M+H)⁺.

Приклад 80. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-(6-піперазин-1-ілпіридин-3-іламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука XLIX):

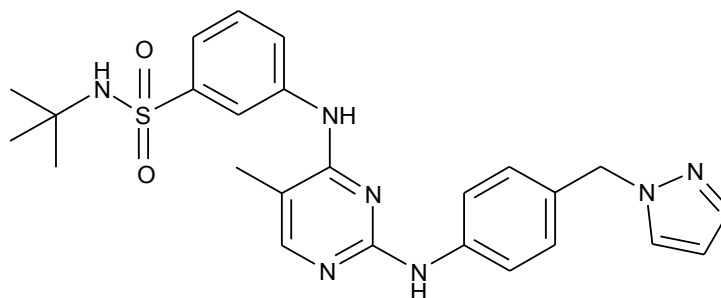


. XLIX

Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(5-амінопіридин-2-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (90 мг, 0,32 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 130 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок розчинили у DCM (5 мл) і до розчину додали суміші 30 % TFA/DCM (6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO₃ (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували і утворену тверду речовину розчинили в мінімальній кількості EtOAc. До розчину додали гексан, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (10 мг, 7 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,11 (s, 3H), 2,83 (t, J=5,0 Гц, 4H), 3,28-3,33 (m, 4H), 6,73 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,86 (dd, J=9,1,2,7 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,10-8,16 (m, 2H), 8,28 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 497 (M+H)⁺.

Приклад 81. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-піразол-1-ілметилфеніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука L):

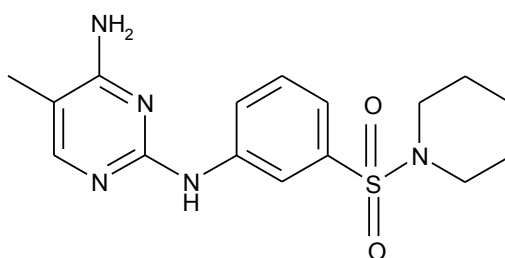


. L

Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль) і 4-піразол-1-ілметилфеніламіну (50 мг, 0,29 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 130 °С протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії і оброблені таким чином фракції об'єднали та вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували і утворену тверду речовину розчинили в мінімальній кількості EtOAc. До розчину додали гексан, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (12 мг, 9 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,24 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,27-7,50 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,75 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,14 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,01 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 492 (M+H)⁺.

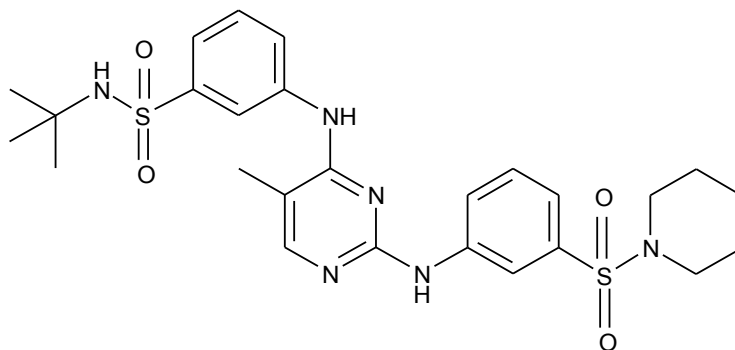
Приклад 82. 5-Метил-N²-[3-(піперидин-1-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамін (проміжний продукт 34):



. 34

Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,25 г, 1,74 ммоль) і 3-(піперидин-1-сульфоніл)феніламіну (0,50 г, 2,1 ммоль) в оцтовій кислоті (4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 130 °С протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок відібрали у воді (20 мл) і рН відрегулювали на ~9 10 % розчином NaOH. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (2×30 мл) і органічний шар відокремили. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт (-0,6 г) використовували на наступній стадії без очистки. MS (ES⁺): m/z 348 (M+H)⁺.

Приклад 83. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-[3-(піперидин-1-сульфоніл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука LI):



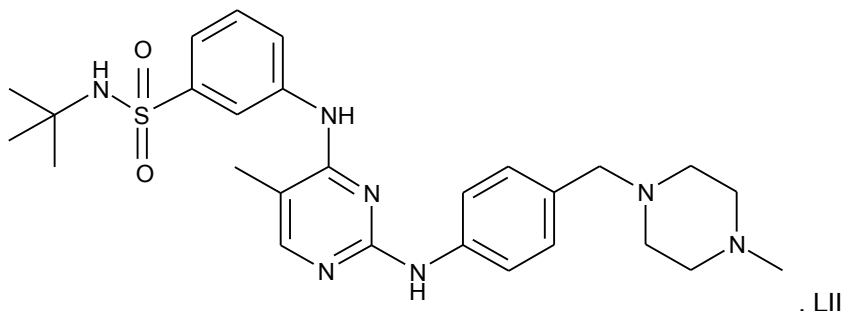
. LI

Суспензію проміжного продукту 34 (0,10 г, 0,29 ммоль), 3-бром-N-трет-бутилбензолсульфонаміду (84 мг, 0,29 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 мг, 0,016 ммоль), ксантофосу (20 мг, 0,035 ммоль) і карбонату цезію (0,18 г, 0,55 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °С протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції

об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували і залишок розчинили в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додали гексан, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (20 мг, 12 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,50-1,56 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,88 (t, $J=5,3$ Гц, 4H), 7,17 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,59-7,60 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,16 (dd, $J=7,9, 1,9$ Гц, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,37 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 559 (M+H)⁺.

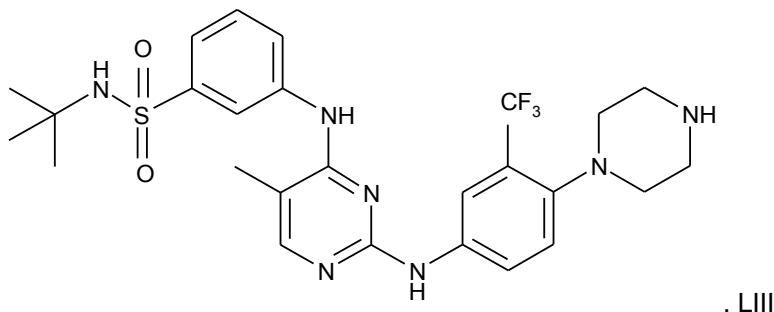
Приклад 84. N-Трет-бутил-3-(5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)феніламіно-1-піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука LII):



Суспензію проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), 4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)феніламіну (65 мг, 0,32 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,022 ммоль), ксантафосу (25 мг, 0,043 ммоль) і карбонату цезію (0,18 г, 0,55 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 170 °C протягом 15 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували і залишок розчинили в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додали гексан, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (53 мг, 36 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,20-2,45 (m, 4H), 3,25-3,40 (m, 6H), 7,08 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,57 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,94 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 524 (M+H)⁺.

Приклад 85. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметилфеніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука LIII):

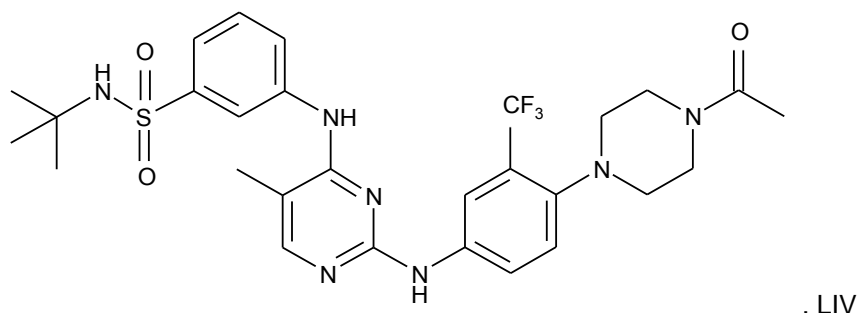


Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), трет-бутилового естеру 4-(4-аміно-2-трифторметилфеніл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,1 г, 0,29 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,022 ммоль), ксантафосу (25 мг, 0,043 ммоль) і карбонату цезію (0,18 г, 0,55 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 170 °C протягом 15 хв. Після охолодження до

кімнатної температури кришку пробірки зняли і отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM і фільтрат концентрували. Залишок розчинили у DCM (5 мл) і до розчину додали 50 % TFA/DCM (6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували і утворений сирий продукт розчинили в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додали гексан, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (42 мг, 26 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,70-2,75 (m, 4H), 2,80-2,85 (m, 4H), 7,36 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,90-8,00 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,15 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,22 (s, 1H) MS (ES⁺): m/z 564 (M+H)⁺.

Приклад 86. 3-{2-[4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-3-трифторметилфеніламіно]-5-метилпіримідин-4-іламіно}-N-трет-бутилбензолсульфонамід (сполука LIV):

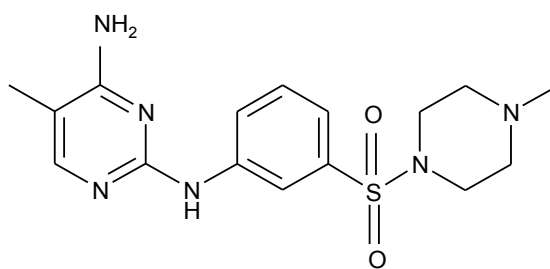


. LIV

Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), 1-[4-(4-аміно-2-трифторметилфеніл)піперазин-1-іл]етанон (0,1 г, 0,35 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 мг, 0,016 ммоль), ксантофосу (20 мг, 0,035 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, і отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували і утворену тверду речовину розчинили в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додали гексан, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (64 мг, 38 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,04 (3, H), 2,14 (s, 3H), 2,73 (t, $J=4,9$ Гц, 2H), 2,79 (t, $J=4,7$ Гц, 2H), 3,50-3,60 (m, 4H), 7,40 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,90-8,00 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,14 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,26 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 606 (M+H)⁺.

Приклад 87. 5-Метил-N²-[3-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамін(проміжний продукт 35):

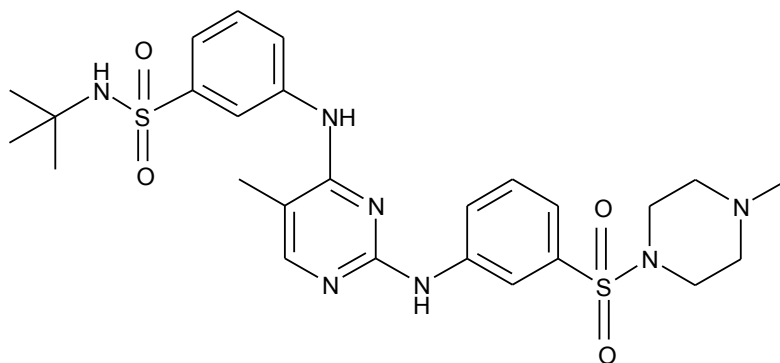


. 35

Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,25 г, 1,74 ммоль) і 3-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніламіну (0,50 г, 2,0 ммоль) в оцтовій кислоті (4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 130 °C

протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок відібрали у воді (20 мл) і pH відрегулювали на ~9 10 % розчином NaOH. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (2×30 мл) і органічний шар відокремили. Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт (-0,42 г) використовували на наступній стадії без очистки. MS (ES⁺): m/z 363 (M+H)⁺.

Приклад 88. N-Трет-бутил-3-{5-метил-2-[3-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука LV):

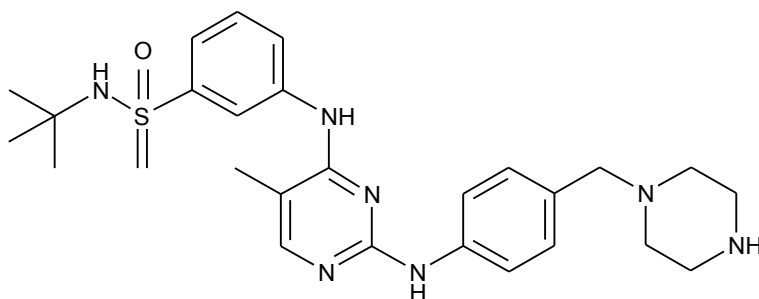


. LV

Суспензію проміжного продукту 35 (0,10 г, 0,28 ммоль), 3-бром-Л/-трет-бутил-бензолсульфонамід (80 мг, 0,27 ммоль), Pd₂(dba)₃ (15 мг, 0,016 ммоль), ксантифосу (20 мг, 0,035 ммоль) і карбонату цезію (0,18 г, 0,55 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO₃ (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок розчинили в мінімальній кількості EtOAc. До розчину додали гексан, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (10 мг, 6 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,33-2,40 (m, 4H), 2,85-2,94 (m, 4H), 7,18 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,44 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,00-8,03 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,15 (dd, J=8,6,1,6 Гц, 1H), 8,18-8,23 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,38 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 574 (M+H)⁺.

Приклад 89. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-піперазин-1-ілметилфеніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука LVT):



. LVI

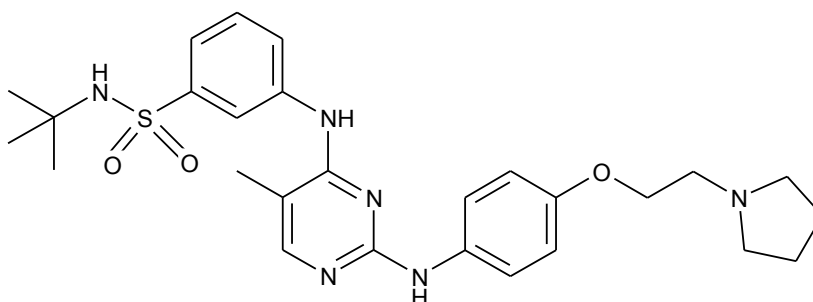
Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), трет-бутилового естеру 4-(4-амінобензил)піперазин-1-карбонової кислоти (0,1 г, 0,34 ммоль), Pd₂(dba)₃ (15 мг, 0,016 ммоль), ксантифосу (20 мг, 0,035 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 170 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної

температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM і фільтрат концентрували.

Залишок розчинили у DCM (6 мл), і додали до нього TFA (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, і утворену в результаті тверду речовину розтерли в порошок в суміші гексан/EtOAc (10/1,55 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (32 мг, 22 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 4H), 2,85 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 3,38 (s, 2H), 7,09 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,59 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,96 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 510(M+H)⁺.

Приклад 90. N-Трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука LVII):

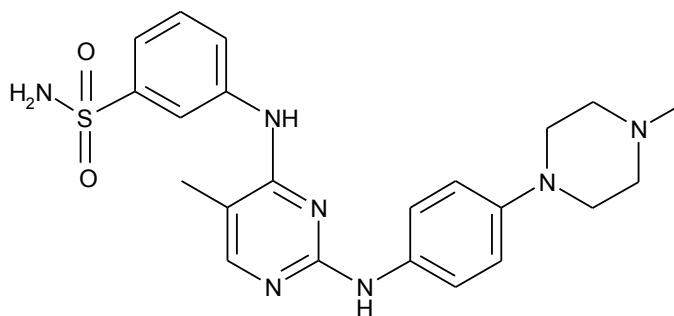


. LVII

Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль) і 4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіну (0,10 г, 0,49 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 150 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, і оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, й утворену тверду речовину розчинили в мінімальній кількості EtOAc. До розчину додали гексан, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (40 мг, 27 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 1,65-1,70 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,76 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,99 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,79 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,46-7,53 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,10-8,15 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 525 (M+H)⁺.

Приклад 91. 3-{5-Метил-2-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука LVIII):



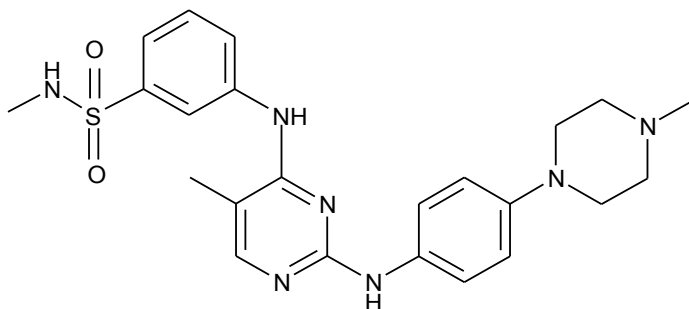
. LVIII

Суспензію проміжного продукту 32 (0,10 г, 0,33 ммоль), 3-бромбензолсульфонамід (0,10 г, 0,42 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,022 ммоль), ксантофосу (25 мг, 0,043 ммоль) і карбонату цезію (0,25 г, 0,77 ммоль) в діоксані (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до

кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину сірого кольору (10 мг, 7 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,10 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,44 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 3,03 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 6,81 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,45-7,50 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,13-8,18 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,70 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 92. N-Метил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука LIX):

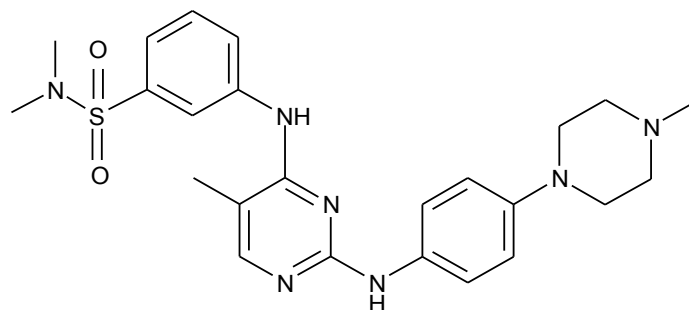


. LIX

Суспензію проміжного продукту 32 (0,10 г, 0,33 ммоль), 3-бром-N-метилбензолсульфонамід (0,11 г, 0,44 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,022 ммоль), ксантифосу (25 мг, 0,043 ммоль) і карбонату цезію (0,25 г, 0,77 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 розчин (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок розтерли в порошок у суміші DCM/ Et_2O (1/5, 30 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину світло-коричневого кольору (65 мг, 42 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,44 (d, $J=5,0$ Гц, 3H), 2,45-2,50 (m, 4H), 3,03 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 6,81 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,46 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,52 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,94 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,29 (br d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 468 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 93. N, N-Диметил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука LX):



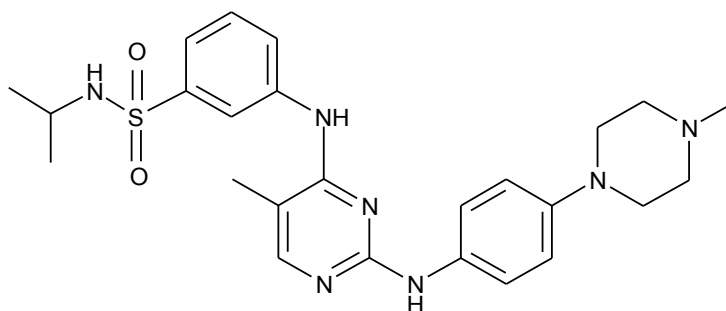
. LX

Суспензію проміжного продукту 32 (0,13 г, 0,43 ммоль), 3-бром-N, N-диметилбензолсульфонамід (0,14 г, 0,53 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 мг, 0,027 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,33 г, 1,0 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку

пробірки зняли, а оброблену суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2 × 30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок розтерли в порошок у суміші EtOAc /гексан (1/5, 30 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (60 мг, 29 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,17 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,44 (d, $J=5,0$ Гц, 3H), 2,45-2,50 (m, 4H), 2,63 (s, 6H), 3,03 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 6,81 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,54 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,84 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,46 (br d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 482 (M+H)⁺.

Приклад 94. N-Ізопропіл-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука LXI):

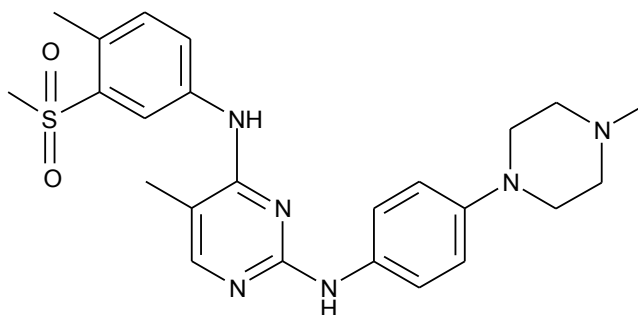


. LXI

Суспензію проміжного продукту 32 (0,10 г, 0,33 ммоль), 3-бром-N-ізопропілбензолсульфонамід (0,11 г, 0,39 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,022 ммоль), ксантфосу (25 мг, 0,043 ммоль) і карбонату цезію (0,25 г, 0,77 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок розтерли в порошок у суміші EtOAc /гексан (1/10, 33 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (47 мг, 29 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 0,98 (d, $J=6,6$ Гц, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,45-2,50 (m, 4H), 3,03 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,20-3,27 (m, 1H), 6,80 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,40-7,52 (m, 4H), 7,59 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,21 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 496 (M+H)⁺.

Приклад 95. N⁴-(3-Метансульфоніл-4-метилфеніл)-5-метил-N²-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука LXII):



. LXII

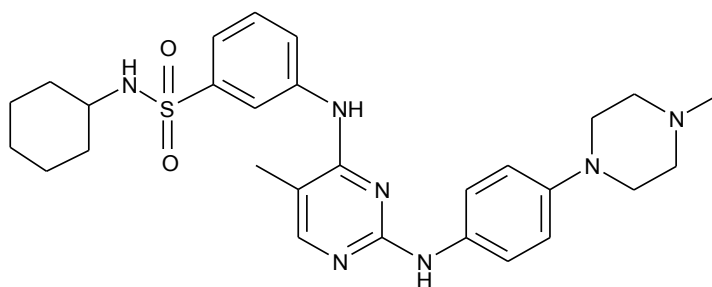
Суспензію проміжного продукту 32 (0,10 г, 0,33 ммоль), 4-бром-2-метансульфоніл-1-метилбензолу (0,10 г, 0,40 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,022 ммоль), ксантфосу (25 мг, 0,043

ммоль) і карбонату цезію (0,25 г, 0,77 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM.

Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок розтерли в порошок у суміші EtOAc/гексан (1/5, 30 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину світло-коричневого кольору (41 мг, 27 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,09 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 2,61 (s, 3H), 3,03 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 3,20 (s, 3H), 6,80 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,05 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,21 (br d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 467 (M+H)⁺.

Приклад 96. N-Циклогексил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука LXIII):

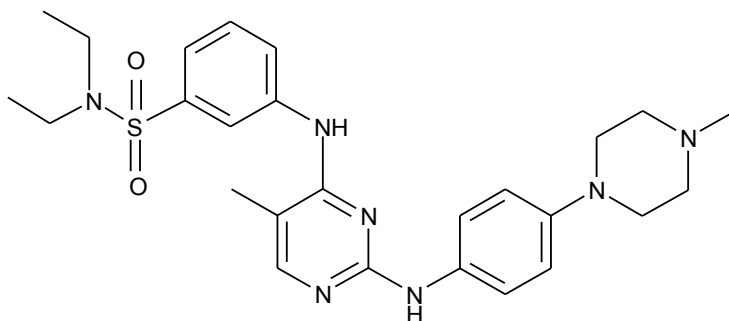


. LXIII

Суспензію проміжного продукту 32 (0,10 г, 0,33 ммоль), 3-бром-N-циклогексилбензолсульфонамід (0,13 г, 0,41 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,022 ммоль), ксантфосу (25 мг, 0,043 ммоль) і карбонату цезію (0,25 г, 0,77 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок розтерли в порошок у суміші EtOAc/гексан (1/10, 33 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (45 мг, 25 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,07-1,17 (m, 6H), 1,53-1,63 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,02 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 6,80 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,43-7,53 (m, 4H), 7,65 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,18 (br d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 536 (M+H)⁺.

Приклад 97. N, N-Діетил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука LXIV):

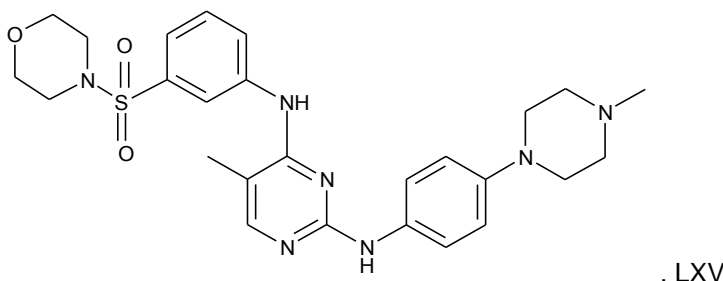


. LXIV

Суспензію проміжного продукту 32 (0,10 г, 0,33 ммоль), 3-бром-N, N-діетилбензолсульфонамід (0,12 г, 0,41 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,022 ммоль), ксантофосу (25 мг, 0,043 ммоль) і карбонату цезію (0,25 г, 0,77 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок розтерли в порошок у суміші EtOAc /гексан (1/10, 33 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (45 мг, 27 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,06 (t, $J=7,1$ Гц, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,44 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 3,03 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,16 (q, $J=7,1$ Гц, 4H), 6,80 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,50 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,89 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,39 (brd, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 510 (M+H)⁺.

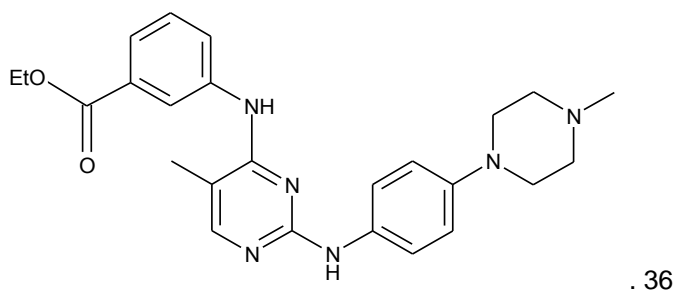
Приклад 98. 5-Метил-N²-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N⁴-[3-(морфолін-4-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука LXV):



Суспензію проміжного продукту 32 (0,10 г, 0,33 ммоль), 4-(3-бромбензолсульфоніл)морфоліну (0,12 г, 0,39 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,022 ммоль), ксантофосу (25 мг, 0,043 ммоль) і карбонату цезію (0,25 г, 0,77 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 розчин (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок розтерли в порошок у суміші EtOAc /гексан (1/10, 33 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину світло-червоного кольору (90 мг, 52 %).

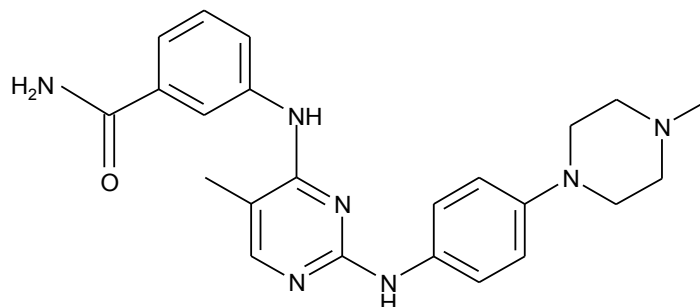
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,12 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,89 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,03 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,64 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 6,81 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,56 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,84 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,47 (br d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 524 (M+H)⁺.

Приклад 99. Етиловий естер 3-{5-Метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензойної кислоти (проміжний продукт 36):



Суспензію проміжного продукту 32 (0,10 г, 0,33 ммоль), етилового естеру 3-бромбензойної кислоти (0,07 мл, 0,44 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,022 ммоль), ксантифосу (25 мг, 0,043 ммоль) і карбонату цезію (0,25 г, 0,77 ммоль) в діоксані (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від DCM до 10 % MeOH/DCM), одержавши зазначену в заголовку сполуку (0,10 г, 68 %). MS (ES⁺): m/z 447 (M+H)⁺.

Приклад 100. 3-{5-Метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензамід (сполука LXVI):

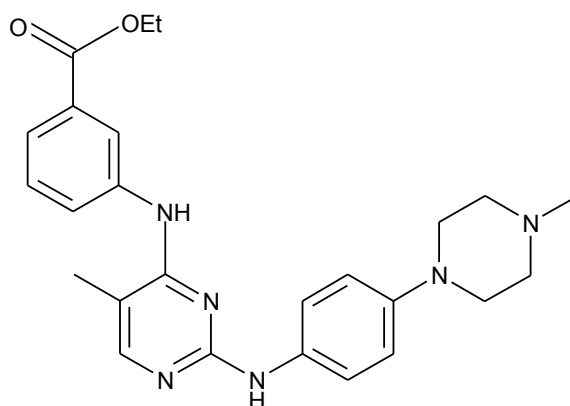


. LXVI

Суміш проміжного продукту 36 (0,10 г, 0,22 ммоль) у концентрованому NH_4OH герметично закрили в реакційній пробірці і гріли при температурі 50 °C протягом 3 днів. Після цього суміш вилили у воду (15 мл) та екстрагували етилацетатом EtOAc (2×30 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 розчин (30 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок розтерли в порошок у суміші EtOAc/гексан (1/10, 33 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (10 мг, 11 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,10 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,40-2,50 (m, 4H), 2,95-3,05 (m, 4H), 6,75 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,45 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,90 (br s, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 418 (M+H)⁺.

Приклад 101. Етиловий естер 2-метил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензойної кислоти (сполука LXVII):



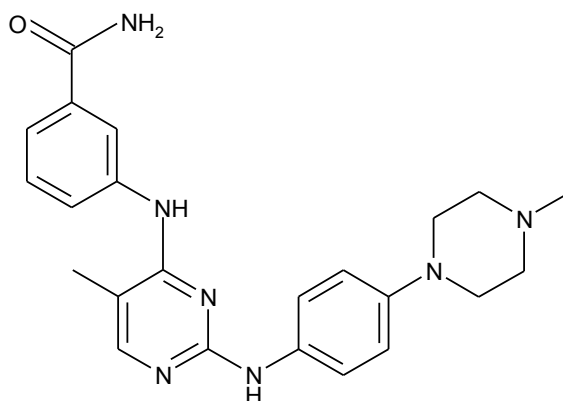
. LXVII

Суспензію проміжного продукту 32 (0,10 г, 0,33 ммоль), етилового естеру 3-бром-2-метилбензойної кислоти (0,10 мл, 0,41 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,022 ммоль), ксантифосу (25 мг, 0,043 ммоль) і карбонату цезію (0,25 г, 0,77 ммоль) в діоксані (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й

отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від DCM до 30 % MeOH і 1 % TEA у DCM), одержавши зазначену в заголовку сполуку (0,14 г, 92 %) у вигляді світло-коричневого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,32 (t, J=7,1 Гц, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,40-2,45 (m, 4H), 2,94 (t, J=4,8 Гц, 4H), 4,30 (q, J=7,1 Гц, 2H), 6,57 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,35 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=7,9,1,0 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,58 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 461 (M+H)⁺.

Приклад 102. 2-Метил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензамід (сполука LXVIII):

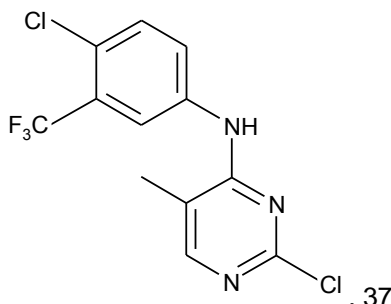


. LXVIII

До суміші описаної вище сполуки LXVII (0,10 г, 0,22 ммоль) і формаміду (0,05 мл, 1,3 ммоль) у DMF (5 мл) при температурі 100 °С в атмосфері аргону додали NaOMe (0,10 г, 0,46 ммоль). Суміш перемішували при тій самій температурі впродовж 2 годин, а потім при кімнатній температурі протягом ще 15 год. Після цього суміш вилили у воду (15 мл) та екстрагували етилацетатом EtOAc (2×15 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO₃ (30 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували, і залишок розтерли в порошок у суміші EtOAc/гексан (1/5, 30 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (20 мг, 21 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,09 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,40-2,45 (m, 4H), 2,97 (t, J=4,8 Гц, 4H), 6,69 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,35 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,53 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 432 (M+H)⁺.

Приклад 103. (2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іл)(4-хлор-3-трифторметилфеніл)амін (проміжний продукт 37):

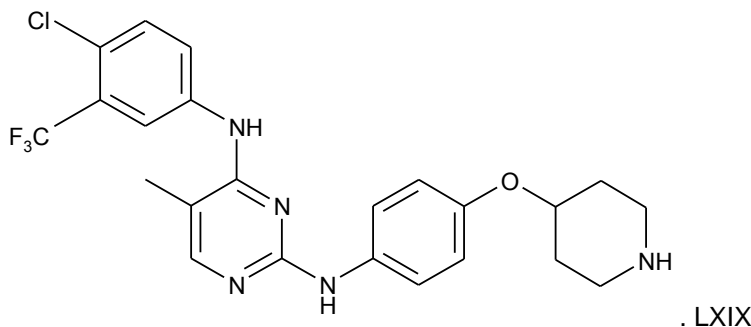


. 37

Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,30 г, 2,1 ммоль), 4-бром-1-хлор-2-трифторметилбензолу (0,40 мл, 2,7 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,10 г, 0,11 ммоль), ксантифосу (0,13 г, 0,22 ммоль) і карбонату цезію (1,5 г, 4,6 ммоль) у суміші діоксан/DMF (6/1, 7 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °С протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM.

Фільтрат концентрували, і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до 50 % EtOAc/гексан), одержавши зазначену в заголовку сполуку (0,65 г, 96 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. MS (ES⁺): m/z 322 (M+H)⁺.

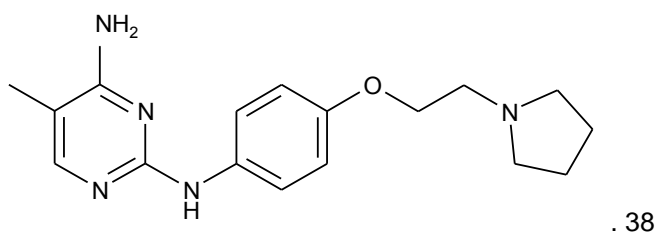
Приклад 104. N⁴-(4-Хлор-3-трифторметилфеніл)-5-метил-N²-[4-(піперидин-4-ілокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука LXIX):



Суміш проміжного продукту 37 (0,10 г, 0,31 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(4-амінофенокси)піперидин-1-карбонової кислоти (0,12 г, 0,41 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 150 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок відібрали у воді (20 мл) і нейтралізували 10 % розчином NaOH, аж поки не утворився твердий осад. Утворену в результаті тверду речовину відфільтрували й очистили шляхом HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO₃ (30 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину білого кольору (30 мг, 20 %).

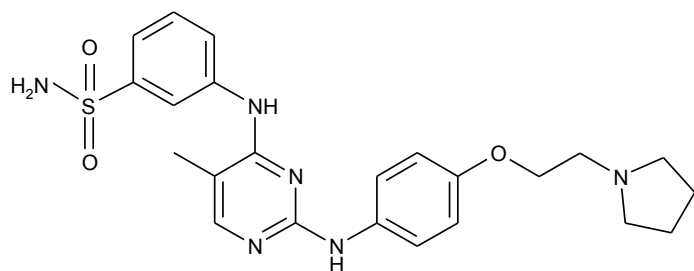
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,69-1,77 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 4,40-4,48 (m, 1H), 6,84 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,49 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,21 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,93 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 478 (M+H)⁺.

Приклад 105. 5-Метил-N²-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (проміжний продукт 38):



Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,50 г, 3,5 ммоль) та 4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламін (1,1 г, 5,3 ммоль) в оцтовій кислоті (8 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 150 °C протягом 15 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок відібрали у воді (30 мл) і нейтралізували 10 % розчином NaOH до встановлення pH-10. Утворений у результаті водний шар екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину сірого кольору (0,80 г, 73 %). Цей продукт використовувався на наступній стадії без очистки. MS (ES⁺): m/z 314 (M+H)⁺.

Приклад 106. 3-{5-Метил-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука LXX):

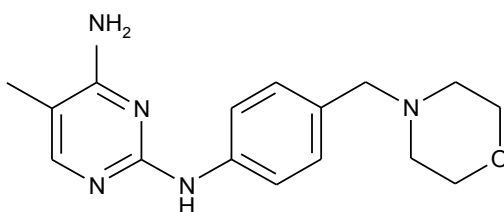


. LXX

Суміш проміжного продукту 38 (0,10 г, 0,32 ммоль), 3-бромбензолсульфонаміду (0,10 г, 0,42 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг, 0,022 ммоль), ксантифосу (25 мг, 0,043 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 170 °C протягом 25 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблени таким чином фракції

об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, і тверду речовину розтерли в порошок в суміші EtOAc/гексан (1/10, 33 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (11 мг, 7 %).

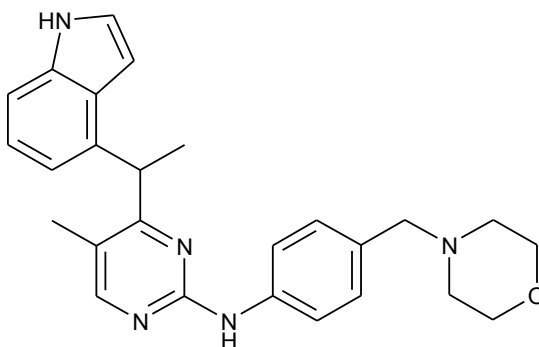
Приклад 107. 5-Метил- N^2 -(4-морфолін-4-ілметилфеніл)піримідин-2,4-діамін (проміжний продукт 39):



. 39

Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,40 г, 2,8 ммоль) і 4-морфолін-4-ілметилфеніламіну (0,60 г, 3,1 ммоль) в оцтовій кислоті (15 мл) гріли при температурі 70 °C протягом 17 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували. Залишок відібрали у воді (30 мл) і нейтралізували 10 % розчином NaOH до pH -10. Водний шар, що утворився, екстрагували EtOAc (2 × 30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, одержавши зазначену в заголовку сполуку у вигляді коричневого сиропу (0,70 г, 83 %). Цей продукт використовувався на наступній стадії без очистки. MS (ES+): m/z 300 (M+H)⁺

Приклад 108. N^4 -(1H-Індол-4-іл)-5-метил- N^2 -(4-морфолін-4-ілметилфеніл)піримідин-2-4-діамін (сполука LXXI):



. LXXI

Суміш проміжного продукту 39 (0,40 г, 1,3 ммоль), 4-бром-1-триізопропілсиланіл-1H-індолу (0,50 г, 1,4 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,10 г, 0,11 ммоль), ксантифосу (0,12 г, 0,21 ммоль) і карбонату цезію (0,90 г, 2,8 ммоль) суспендували в діоксані (20 мл) і кип'ялили зі зворотним

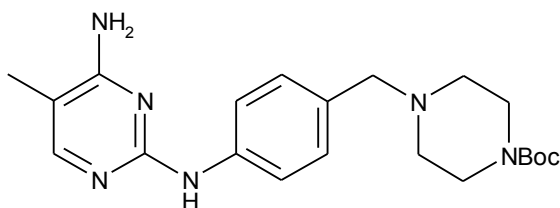
холодильником в атмосфері аргону протягом 4 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (30 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до EtOAc), отримавши Tl PS-захищений попередник у вигляді жовтого масла.

До вищезазначеного TIPS-захищеного попередника (50 мг, 0,088 ммоль) у THF (5 мл) додали TBAF (0,5 мл, 1M in THF). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім вилили у воду (20 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×20 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, і тверду речовину розчинили в мінімальній кількості EtOAc. Далі до цього розчину додали гексан, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана

зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину світло-коричневого кольору (6 мг, загальний вихід 1 %).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,17 (s, 3H), 2,25-2,30 (m, 4H), 3,29 (s, 2H), 3,54 (t, $J=4,5$ Гц, 4H), 6,40 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,09 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 11,10 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 415 ($M+H$)⁺.

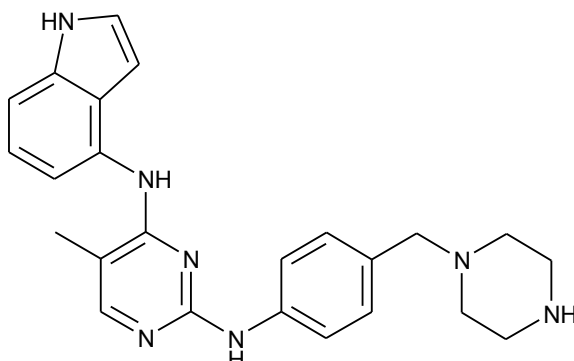
Приклад 109. Трет-бутиловий естер 4-[4-(4-аміно-5-метилпіримідин-2-іламіно)бензил]піперазин-1-карбонової кислоти (проміжний продукт 40):



. 40

Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,35 г, 2,4 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(4-амінобензил)піперазин-1-карбонової кислоти (0,80 г, 2,8 ммоль) в оцтовій кислоті (20 мл) гріли при температурі 70 °C протягом 1 дня. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували. Залишок відібрали у воді (30 мл) і нейтралізували 10 % розчином NaOH до pH ~10. Водний шар, що утворився, екстрагували EtOAc (2 × 30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували і зазначена в заголовку сполука використовували на наступній стадії без очистки. MS (ES⁺): m/z 399 ($M+H$)⁺.

Приклад 110. N^4 -(1H-Індол-4-іл)-5-метил- N^2 -(4-піперазин-1-ілметилфеніл)піримідин-2,4-діамін (сполука LXXII):



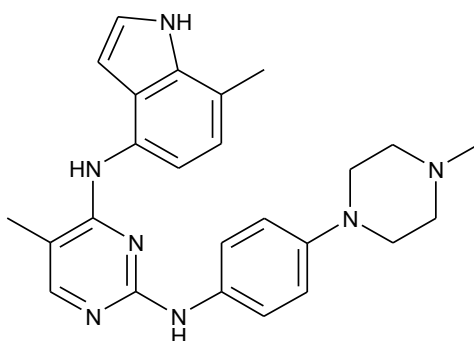
. LXXII

Суміш проміжного продукту 40 (0,78 г, 2,0 ммоль), 4-бром-1-триізопропілсиланіл-1H-індолу (0,70 г, 2,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,15 г, 0,16 ммоль), ксантафосу (0,19 г, 0,32 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4,0 ммоль) суспендували в діоксані (20 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 4,5 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, профільтрували і відфільтровану тверду речовину промили DCM (30 мл). Фільтрат концентрували, і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до 30 % EtOAc/гексан), отримавши TIPS-захищений попередник.

До вищезазначеного TIPS-захищеного попередника (0,10 г, 0,15 ммоль) у DCM (8 мл) додали TFA (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, м потім концентрували. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії і оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2 × 30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, і тверду речовину розтерли в порошок в суміші EtOAc/гексан (1/5, 30 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (25 мг, 3 % загальний вихід).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,17 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 4H), 2,73 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,28 (s, 2H), 6,41 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,09 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,13(8, 1H), 8,77 (s, 1H), 11,10 (s, 1H) MS (ES⁺): m/z 414 ($M+H$)⁺.

Приклад 111. 5-Метил- N^4 -(7-метил-1H-індол-4-іл)- N^2 -(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука LXXIII):

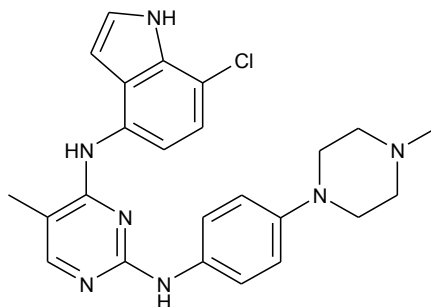


. LXXIII

Суміш проміжного продукту 32 (674 мг, 2,25 ммоль), 4-бром-7-метил-1H-індолу (522 мг, 2,48 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (182 мг, 0,2 ммоль), ксантафосу (360 мг, 0,6 ммоль) і карбонату цезію (2,6 г, 8 ммоль) суспендували в діоксані (50 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (136 мг солі HCl, 13 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,21 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,80 (d, $J=4,6$ Гц, 3H), 3,00-3,05 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,45-3,48 (m, 2H), 3,64-3,66 (m, 2H), 6,33-6,34 (m, 1H), 6,63 (br, 2H), 6,92-6,97 (m, 4H), 7,35 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 11,08 (br s, 1H), 11,34 (s, 1H), 12,12 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 428 ($M+H$)⁺.

Приклад 112. N^4 -(7-Хлор-1H-індол-4-іл)-5-метил- N^2 -(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука LXXIV):

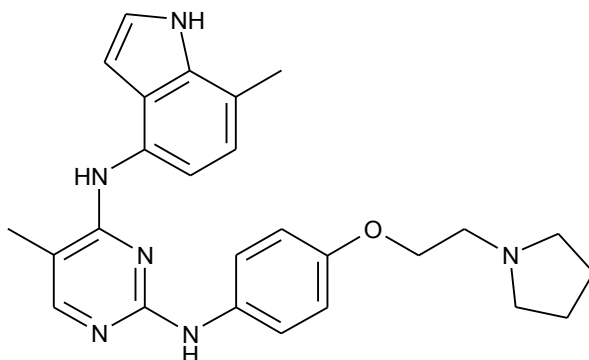


. LXXIV

Суміш проміжного продукту 32 (298 мг, 1,0 ммоль), 4-бром-7-хлор-1 Н-індолу (231 мг, 1,04 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,1 ммоль), ксантифосу (180 мг, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (50 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (251 мг солі HCl, 51 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,21 (s, 3H), 2,80 (d, $J=4,6$ Гц, 3H), 3,01-3,05 (m, 2H), 3,08-3,13 (m, 2H), 3,46-3,48 (m, 2H), 3,65-3,67 (m, 2H), 6,46-6,47 (m, 1H), 6,64 (br s, 1H), 6,93 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,05 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 11,00 (br s, 1H), 11,70 (s, 1H), 12,23 (br s, H). MS (ES⁺): m/z 448 (M+H)⁺.

Приклад 113. N^2 -(4-(2-(Піролідін-1-іл)етокси)феніл)-5-метил- N^4 -(7-метил-1АУ-індол-4-іл)піримідин-2,4-діамін (сполука LXXV):

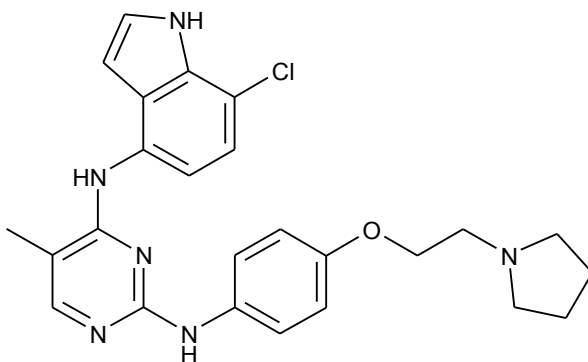


. LXXV

Суміш проміжного продукту 38 (410 мг, 1,3 ммоль), 4-бром-7-метил-1 Н-індолу (275 мг, 1,3 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,1 ммоль), ксантифосу (180 мг, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (50 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (92 мг солі HCl, 15 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,88-1,90 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,06-3,10 (m, 2H), 3,51-3,54 (m, 4H), 4,26 (t, $J=4,9$ Гц, 2H), 6,33-6,34 (m, 1H), 6,61 (br d, 2H), 6,93-6,95 (m, 2H), 7,03 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,34 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 10,91 (brs, 1H), 11,34 (s, 1H), 12,15 (brs, H). MS (ES⁺): m/z 443 (M+H)⁺.

Приклад 114. N^2 -(4(2-Піролідін-1-іл)етокси)феніл-5-метил- N^4 -(7-хлор-1Н-індол-4-іл)піримідин-2,4-діамін (сполука LXXVI):

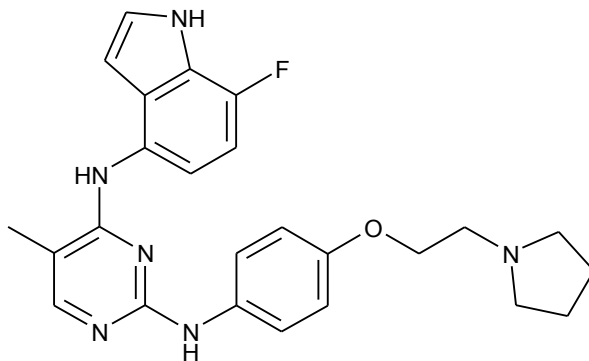


. LXXVI

Суміш проміжного продукту 38 (270 мг, 0,86 ммоль), 4-бром-7-хлор-1Н-індолу (198 мг, 0,86 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72 мг, 0,08 ммоль), ксантифосу (140 мг, 0,24 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (50 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили шляхом HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (33 мг солі HCl, 8 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,88-1,90 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,06-3,10 (m, 2H), 3,51-3,54 (m, 4H), 4,27 (t, $J=4,9$ Гц, 2H), 6,46-6,47 (m, 1H), 6,63 (br d, 2H), 6,95 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,06 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,94 (br s, 1H), 11,70 (s, 1H), 12,33 (brs, H). MS (ES⁺): m/z 463 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 Приклад 115. N^2 -(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніл)-5-метил- N^4 -(7-фтор-1H-індол-4-іл)піримідин-2,4-діамін (сполука LXXVII):

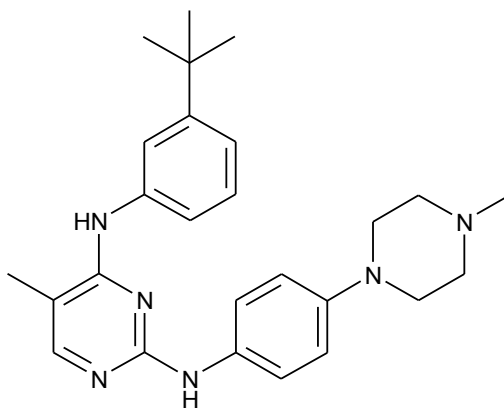


. LXXVII

10 Суміш проміжного продукту 38 (413 мг, 1,3 ммоль), 4-бром-7-фтор-1H-індолу (310 мг, 1,45 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,1 ммоль), ксантифосу (180 мг, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (50 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку

15 сполуку (10 мг солі HCl, 1,5 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.
 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,88-1,90 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 3,06-3,10 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 4H), 4,26 (t, $J=4,9$ Гц, 2H), 6,42-6,43 (m, 1H), 6,63 (br d, 2H), 6,95-7,04 (m, 3H), 7,35 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,90 (brs, 1H), 11,85 (s, 1H), 12,33 (br s, H). MS (ES⁺): m/z 447 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20 Приклад 116. N^4 -(3-Трет-бутилфеніл)-5-метил- N^2 -(4-(4-метилпіперазин-і-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука LXXVIII):

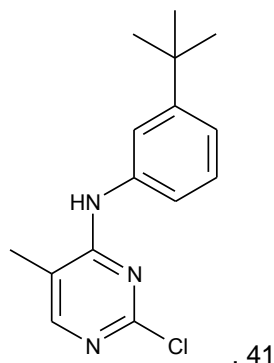


. LXXVIII

25 Суміш проміжного продукту 32 (298 мг, 1,0 ммоль), 1-трет-бутил-3-бромбензолу (256 мг, 1,2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,1 ммоль), ксантифосу (180 мг, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (50 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Після цього суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку

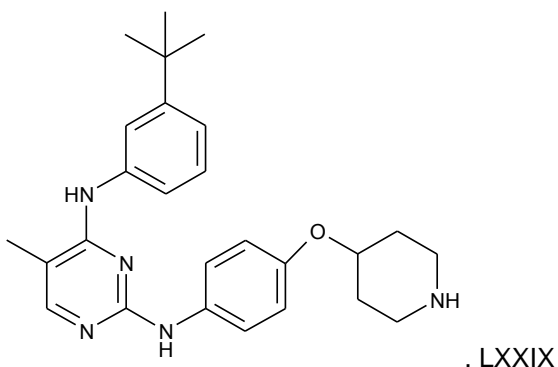
30 сполуку (27 мг солі HCl, 6 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.
 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,25 (s, 9H), 2,16 (s, 3H), 2,80 (d, $J=4,6$ Гц, 3H), 3,04-3,16 (m, 4H), 3,47-3,49 (m, 2H), 3,65-3,67 (m, 2H), 6,90 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,26 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,45 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,01 (brs, 1H), 12,34 (brs, H). MS (ES⁺): m/z 431. ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

35 Приклад 117. N-(3-Трет-бутилфеніл)-2-хлор-5-метилпіримідин-4-амін (проміжний продукт 41):



Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-аміну (670 мг, 4,7 ммоль), 1-трет-бутил-3-бромбензолу (1,5 г, 7 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (366 мг, 0,4 ммоль), ксантифосу (695 мг, 1,2 ммоль) і карбонату цезію (6,2 г, 19 ммоль) суспендували в діоксані (150 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в EtOAc (10 мл) і до розчину додали гексан (100 мл). Тверду речовину зібрали шляхом фільтрації і промили гексаном, отримавши сиру зазначену в заголовку сполуку (1,2 г, 99 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору.

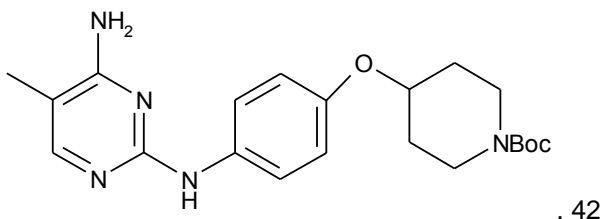
Приклад 118. N^4 -(3-Трет-бутилфеніл)-5-метил- N^2 -(4-(піперидин-4-ілокси)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука LXXIX):



Суміш проміжного продукту 41 (740 мг, 2,68 ммоль) і трет-бутил-4-(4-амінофенокси)піперидин-1-карбоксилату (500 мг, 1,71 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (10 мл) і гріли при температурі 100 °C протягом 4 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (20 мл) та нейтралізували до pH~7. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (30 мл), а органічний шар відокремили. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Цей сирий продукт очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (276 мг солі HCl, 35 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору.

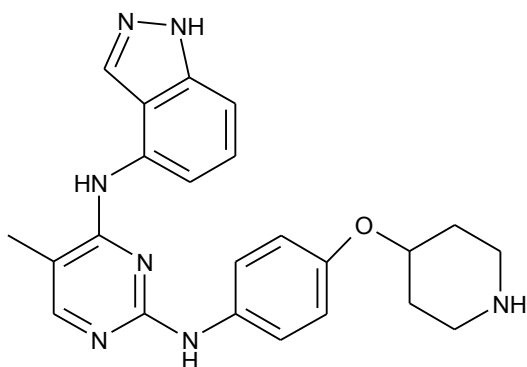
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,22 (s, 9H), 1,77-1,81 (m, 2H), 2,03-2,07 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 3,00-3,04 (m, 2H), 3,18 (br s, 2H), 4,56-4,57 (m, 1H), 6,86 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,26-7,31 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,44 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,93 (br s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 9,67 (s, 1H), 10,31 (s, 1H). MS (ES $^+$): m/z 432 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 119. Трет-бутил-4-(4-(4-аміно-5-метилпіримідин-2-іламіно)фенокси)піперидин-1-карбоксилат (проміжний продукт 42):



Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-аміну (540 мг, 3,7 ммоль) і трет-бутил-4-(4-амінофенокси)піперидин-1-карбоксилату (1,1 г, 3,7 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (20 мл) і гріли при температурі 70 °С протягом 1 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (20 мл) та нейтралізували до pH~7. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (30 мл) і органічний шар відокремили. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержавши зазначену в заголовку сполуку (1,4 г, 95 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору.

Приклад 120. N⁴-(1H-Індазол-іл)-5-метил-N²-(4-піперидин-4-ілокси)фенілпіримідин-2,4-діамін (сполука LXXX):

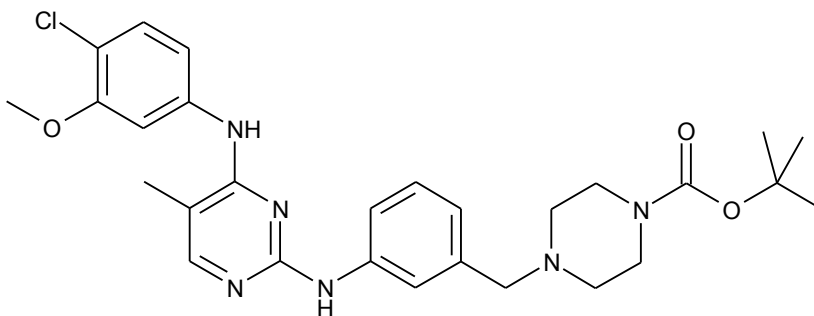


. LXXX

Суміш проміжного продукту 42 (480 мг, 1,2 ммоль), 4-бром-1H-індазолу (236 мг, 1,2 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,1 ммоль), ксантифосу (180 мг, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (50 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (4 мг солі HCl, 1,2 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,75-1,80 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,05-3,09 (гл, 2H), 3,17-3,21 (т, 2H), 4,52 (br s, 1H), 6,63 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,01 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,14 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,38-7,44 (т, 2H), 7,62 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 9,00 (brs, 1H), 9,04 (brs, 1H), 10,20 (s, 1H), 10,33 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 416 (M+H)⁺.

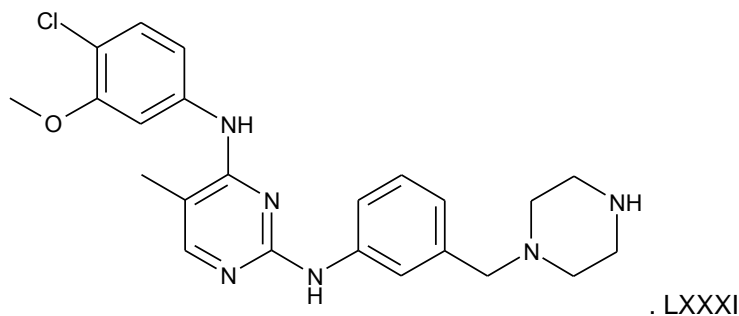
Приклад 121. Трет-бутиловий естер 4-{3-[4-(4-хлор-3-метоксифеніламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно]бензил}піперазин-1-карбонової кислоти (проміжний продукт 43):



. 43

Суміш проміжного продукту 31 (0,092 г, 0,33 ммоль), трет-бутилового естеру 4-(3-амінобензил)піперазин-1-карбонової кислоти (0,11 г, 0,39 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,03 г, 0,033 ммоль), ксантифосу (0,038 г, 0,065 ммоль) і карбонату цезію (0,32 г, 0,98 ммоль) суспендували в діоксані (5 мл) і гріли мікрохвильовим опромінюванням при температурі 160 °С протягом 15 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і прокрутили на центрифугі. Реакційну суміш декантували і органічну фазу концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (0,075 г, 43 %) у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

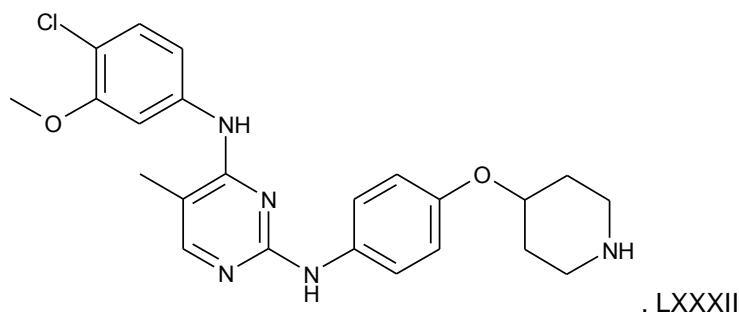
Приклад 122. N⁴-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N²-(3-піперазин-1-ілметилфеніл)піримідин-2,4-діамін (сполука LXXXI):



Розчин проміжного продукту 43 (0,075 г, 0,14 ммоль) у DCM (8 мл) змішали з TFA (2 мл). За 2 години перемішування розчинники видалили, а залишок, що утворився, розтерли в порошок з діетиловим етером і в результаті отримали білий гігроскопічний порошок (0,05 г, 82 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,17 (s, 3H), 2,89 (br s, 4H), 3,2 (br s, 4H), 3,68 (s, 4H), 3,82 (br s, 3H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,28 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (d, 8,6 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,8 (br s, 2H), 9,78 (br s, 1H), 10,57 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 439 (M+H)⁺.

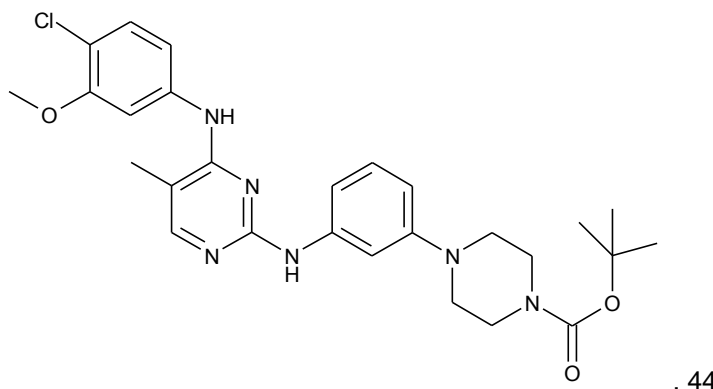
Приклад 123. N^4 -(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил- N^2 -[4-(піперидин-4-іокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука LXXXII):



Суміш проміжного продукту 31 (0,66 г, 2,3 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(4-амінофенокси)піперидин-1-карбонової кислоти (0,88 мг, 3,0 ммоль) в оцтовій кислоті (15 мл) гріли мікрохвильовим опромінюванням при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (20 мл), а суміш нейтралізували 10 % розчином NaOH, аж поки не утворився твердий осад. Після фільтрації з наступною колонковою хроматографією отримали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток бежевого кольору (0,51 г, 50 %).

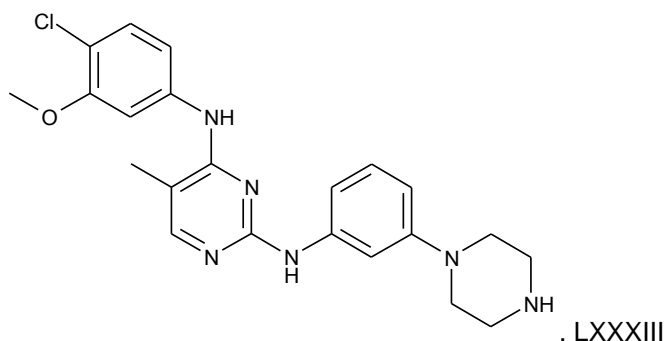
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,37-1,44 (m, 2H), 1,86-1,89 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,91-2,95 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,32 (br s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,09 (br s, 1H), 4,21-4,26 (m, 1H), 6,77 (d, $J=9$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,78 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 440 (M+H)⁺.

Приклад 124. Трет-бутиловий естер 4-{3-[4-(4-Хлор-3-метоксифеніламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно]феніл}піперазин-1-карбонової кислоти (проміжний продукт 44):



Суміш проміжного продукту 31 (0,13 г, 0,46 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(3-амінофеніл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,19 мг, 0,68 ммоль) в оцтовій кислоті (8 мл) гріли при температурі 80 °С протягом 15 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (20 мл), і суміш нейтралізували 10 % розчином NaOH. Після цього її екстрагували етилацетатом, промили сольовим розчином та піддали випарюванню до утворення масляного залишку. Після обробки цього продукту на хроматографічній колонці отримали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,12 г, 48 %).

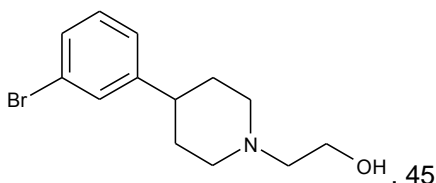
Приклад 125. N⁴(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N²-(3-піперазин-1-іл-феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука LXXXIII):



Розчин проміжного продукту 44 (0,11 г, 0,21 ммоль) у DCM (8 мл) змішали з TFA (1 мл). За 3 години перемішування розчинники видалили, і залишок, що утворився, відібрали в етилацетаті і промили 10 % розчином бікарбонату натрію. Після цього органічну фазу висушили над сульфатом натрію, профільтрували і випарили до утворення білого порошку. Цей продукт розбавили DCM (5 мл) і змішали з 4М HCl в діоксані (0,5 мл). Розчинники негайно видалили і в результаті отримали сіль HCl зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердих часток білого кольору (0,06 г, 67 %).

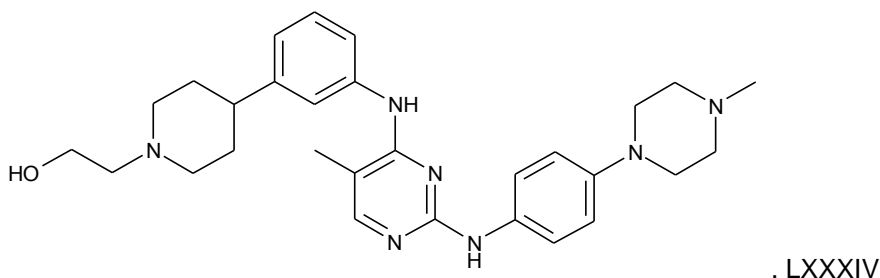
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,18 (s, 3H), 3,12 (br s, 4H), 3,22 (br s, 4H), 3,65 (s, 3E), 6,80 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 7,14 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 9,33 (br s, 2H), 9,88 (s, 1H), 10,62 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 425 (M+H)⁺.

Приклад 126. 244-(3-Бромфеніл)піперидин-1-іл]етанол (проміжний продукт 45):



4-(3-Бромфеніл)піперидин (1,2 г, 4,8 ммоль) і 2-брометанол (0,72 мл, 10 ммоль) розбавили DMF (20 мл) і змішали з карбонатом калію (2,7 г, 20 ммоль). Суміш перемішували при навколишній температурі протягом 18 годин, а потім вилили у воду та екстрагували етилацетатом. Після цього органічну фазу промили сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, профільтрували і випарили, отримавши світле масло (0,6 г, 44 %).

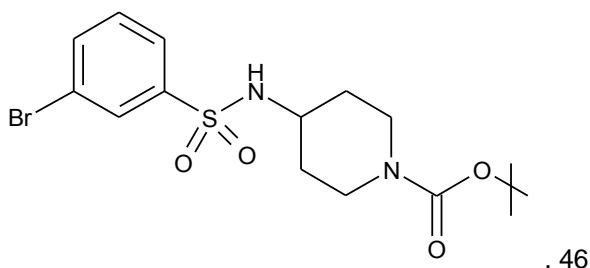
Приклад 127. 2-(4-(3-(5-Метил-2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно)піримідин-4-іламіно)феніл)піперидин-1-іл]етанол (сполука LXXXIV):



Суміш проміжного продукту 32 (0,11 г, 0,38 ммоль), проміжного продукту 45 (0,21 г, 0,75 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,034 г, 0,037 ммоль), ксантифосу (0,043 г, 0,075 ммоль) і карбонату цезію (0,37 г, 1,1 ммоль) суспендували в діоксані (10 мл) і гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °С протягом 15 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і прокрутили на центрифугі. Реакційну суміш декантували, й органічну фазу концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (0,075 г, 43 %) у вигляді твердої речовини фіолетового кольору (0,02 г, 11 %).

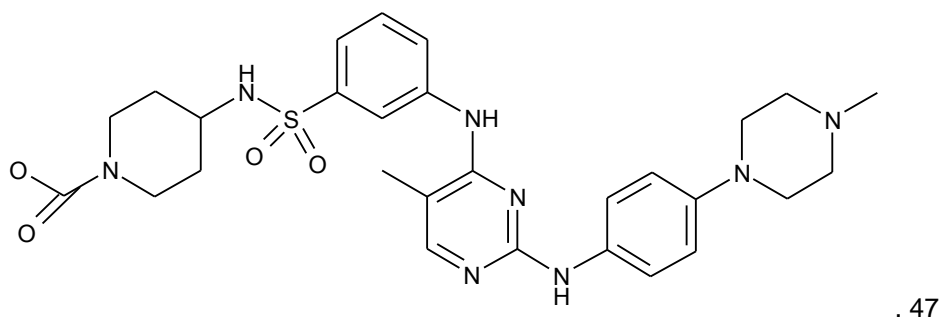
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,60-1,67 (m, 2H), 1,73 (d, $J=11,3$ Гц, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,39-2,45 (m, 7H), 2,95 (d, $J=11,4$ Гц, 2H), 3,00 (t, $J=4,66$ Гц, 4H), 3,50 (t, $J=6,44$ Гц, 2H), 6,76 (d, $J=9$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,22 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,66 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 502 (M+H)⁺.

Приклад 128. Трет-бутиловий естер 4-(3-бромбензолсульфоніламіно)піперидин-1-карбонової кислоти (проміжний продукт 46):



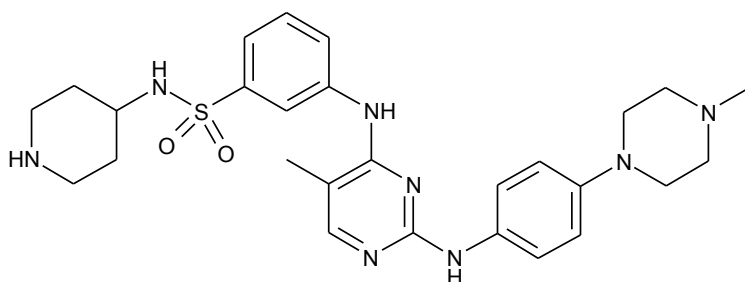
3-Бромбензолсульфонілхлорид (2,2 г, 8,7 ммоль) і трет-бутиловий естер 4-аміно-піперидин-1-карбонової кислоти (2 г, 10 ммоль) об'єднали і розбавили DCM (50 мл) та TEA (3,6 мл, 26 ммоль). За 16 годин реакційну суміш вилили в ділільну лійку і промили водою. Після цього органічну фазу промили сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, профільтрували і випарили, отримавши світле масло, яке при стоянні тверділо (3,6 г, 98 %).

Приклад 129. Трет-бутиловий естер 4-(3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфоніламіно)піперидин-1-карбонової кислоти (проміжний продукт 47):



Суміш проміжного продукту 32 (0,15 г, 0,518 ммоль), проміжного продукту 46 (0,28 г, 0,67 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,024 г, 0,026 ммоль), ксантифосу (0,03 г, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,34 г, 1 ммоль) суспендували в діоксані (10 мл) і гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °С протягом 15 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і прокрутили на центрифугі. Далі суміш декантували на лід. Утворений у результаті осад висушили і піддали обробці зняття захисту (0,2 г).

Приклад 130. 3-(5-Метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно)-N-піперидин-4-іл-бензолсульфонамід (сполука LXXXV):

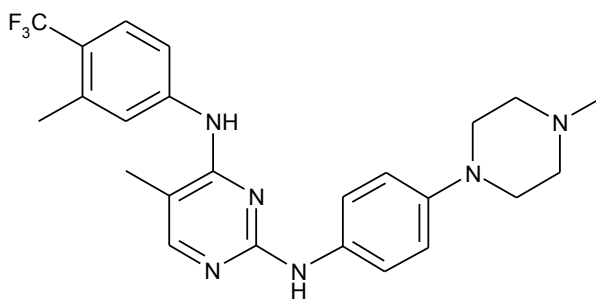


. LXXXV

Проміжний продукт 47 (0,2 г, 0,32 ммоль) розбавили DCM (10 мл) і змішали з TFA (0,3 мл). За 3 години розчинники реакційної суміші видалили і утворений осад очистили шляхом HPLC-хроматографії (0,01 г, 6 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,30-1,35 (m, 2H), 1,56-1,58 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,43-2,45 (m, 4H), 2,84-2,87 (m, 2H), 3,02 (t, $J=4,6$ Гц, 2H), 6,80 (d, $J=9$ Гц, 2H), 7,45-7,51 (m, 4H), 7,78 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,20 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). MS (ES $^+$): m/z 537 (M+H) $^+$.

Приклад 131. N^4 -(4-(Трифторметил)-3-метилфеніл)-5-метил- N^2 -(4-[4-метилпіперазин-1-іл]феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид (сполука LXXXVI):

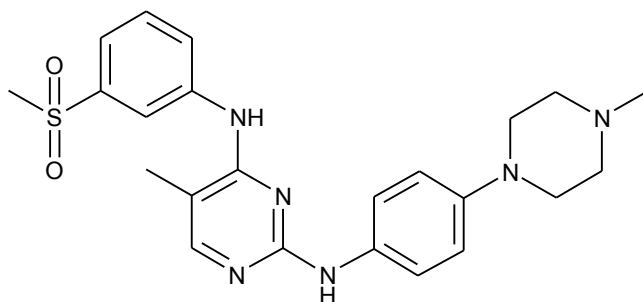


. LXXXVI

Суспензію проміжного продукту 32 (0,12 г, 0,40 ммоль), 1-бром-3-(трифторметил)-2-метилбензолу (0,14 г, 0,59 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37 мг, 0,04 ммоль), ксантафосу (47 мг, 0,08 ммоль) і карбонату цезію (0,39 г, 1,20 ммоль) в діоксані (20 мл) знегазили аргонном упродовж 2 хвилин, а потім кип'ялили зі зворотним холодильником у герметично закритій пробірці протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видалили шляхом роторного випаровування, і отриману в результаті суміш очистили силікагелем з елюентом із суміші 10 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину білого кольору. Цей продукт розчинили в CHCl_3 (30 мл) і титрували 2 М HCl в діоксані до pH 1. Розчинник видалили шляхом роторного випаровування і твердий продукт рекристалізували із ацетону (25 мг, 13 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,20 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,77 (d, $J=4,5$ Гц, 3H), 3,00-3,20 (m, 4H), 3,45 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,63 (d, $J=12,2$ Гц, 2H), 6,71 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,05 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,55 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=7,77$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 11,28 (s, 1H). MS (ES $^+$): m/z 457 (M+H) $^+$.

Приклад 132. 5-Метил- N^2 -(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)- N^4 -(3-(метилсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука LXXXVII):

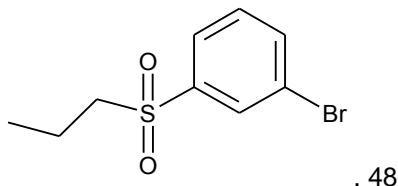


. LXXXVII

Суспензію проміжного продукту 32 (0,13 г, 0,44 ммоль), 1-бром-3-(метилсульфоніл)бензолу (0,24 г, 1,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 мг, 0,04 ммоль), ксантифосу (50 мг, 0,08 ммоль) і карбонату цезію (0,43 г, 1,32 ммоль) в діоксані (50 мл) знегазили аргоном упродовж 2 хвилин, після чого протягом ночі кип'ялили зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видалили шляхом роторного випаровування, і отриману в результаті суміш очистили силікагелем з елюентом із суміші 30 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину блідо-жовтого кольору (35 мг, 15 %).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,46 (br s, 4H), 3,03 (t, $J=4,4$ Гц, 4H), 3,19 (s, 3H), 6,81 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,36 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 453 (M+H)⁺.

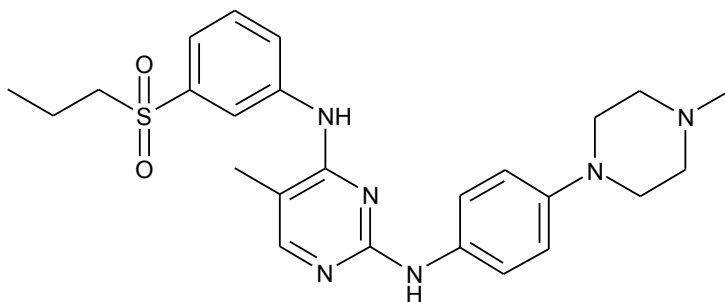
Приклад 133. 1-Бром-3-(пропілсульфоніл)бензол (проміжний продукт 48):



До розчину 3-бромбензолтіолу (0,50 г, 2,6 ммоль) в діоксані (50 мл) додали 1-йодпропан (1,1 г, 6,5 ммоль) і карбонат цезію (2,2 г, 6,8 ммоль). Цю суміш перемішували в умовах кипіння зі зворотним холодильником доти, поки весь 3-бромбензолтіол не прореагував. Реакцію погасили насиченим розчином $\text{NaI}-\text{IClO}_3$ (25 мл), і суміш екстрагували CHCl_3 (60 мл). Утворений продукт кип'ялили зі зворотним холодильником у CHCl_3 з тСРВА (2,9 г, 13 ммоль) доти, поки весь вихідний матеріал не прореагував. Органічний шар промили 2М NaOH , видаливши надлишок тСРВА, висушили над Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, і цей сирий продукт очистили на колонці з силікагелем та елюентом із суміші гексан/ CHCl_3 1:1, отримавши в результаті безколірне масло (0,30 г, 43 % за 2 стадії).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 0,92 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,52-1,60 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 2H), 7,63 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,04 (t, $J=1,8$ Гц, 1H).

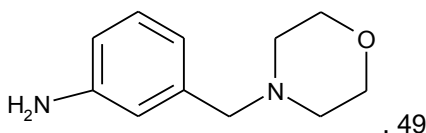
Приклад 134. 5-Метил- N^2 -(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)- N^4 -(3-(пропілсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид (сполука LXXXVIII):



Суспензію проміжного продукту 32 (0,25 г, 0,84 ммоль), проміжного продукту 48 (0,26 г, 1,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 мг, 0,01 ммоль), ксантифосу (16 мг, 0,03 ммоль) і карбонату цезію (0,82 г, 2,52 ммоль) в діоксані (50 мл) знегазили аргоном упродовж 2 хвилин, після чого протягом ночі кип'ялили зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видалили шляхом роторного випаровування, і отриману в результаті суміш очистили силікагелем з елюентом із суміші 10 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину білого кольору. Цю речовину розчинили в CHCl_3 (30 мл) і титрували додаванням 2 М HCl в діоксані до pH 1. Розчинник видалили шляхом роторного випаровування, а твердий продукт рекристалізували із метанолу (65 мг, 15 %).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): 0,90 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,50-1,60 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,00-3,13 (m, 4H), 3,27 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,48 (d, $J=10,9$ Гц, 2H), 3,75 (d, $J=11,4$ Гц, 2H), 6,95 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,64 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 10,99 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 481 (M+H)⁺.

Приклад 135. 3-(Морфолінметил)бензоламін (проміжний продукт 49):

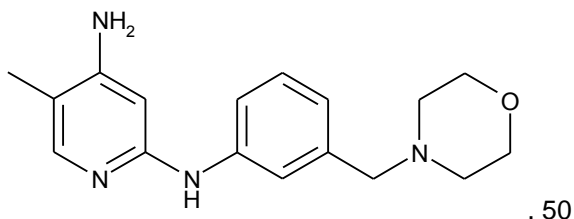


До розчину 3-нітробензальдегіду (5,9 г, 39,02 ммоль), морфоліну (3,4 г, 39,02 ммоль),
 5 ціаноборогідриду натрію (2,7 г, 43 ммоль) у метанолі (50 мл) при кімнатній температурі додали
 хлорид цинку (0,1 г, 0,73 ммоль). Приготований таким чином розчин кип'ятили зі зворотним
 холодильником протягом 1 години. Після охолодження реакцію погасили водою (2 мл) та із
 суміші шляхом роторного випаровування видалили метанол. Утворений сирий продукт
 розчинили в 2М NaOH (50 мл) та екстрагували CHCl_3 , висушили над Na_2SO_4 і профільтрували.
 Фільтрат концентрували під вакуумом.

Отриманий таким чином сирий продукт у метанолі (200 мл) відновили нікелем Ренея
 (Raney) і гідразинном при кімнатній температурі. Моніторинг реакційної суміші вели за допомогою
 тонкошарової хроматографії (TLC) в етилацетаті. Після того, як весь вихідний матеріал
 прореагував, метанол видалили шляхом роторного випаровування. Утворений сирий продукт
 очистили етилацетатом на силікагелі, і в результаті одержали кінцевий продукт у вигляді
 15 твердої речовини білого кольору (1,5 г, 50 % за 2 стадії).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 2,31 (s, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,56 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 4,97 (s, 2H), 6,40-
 6,45 (m, 2H), 6,53 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,93 (t, $J=7,7$ Гц, 1H).

Приклад 136 5-Метил- N^2 -(3-(морфолінометил)феніл)піримідин-2,4-діамін (проміжний
 продукт 50):

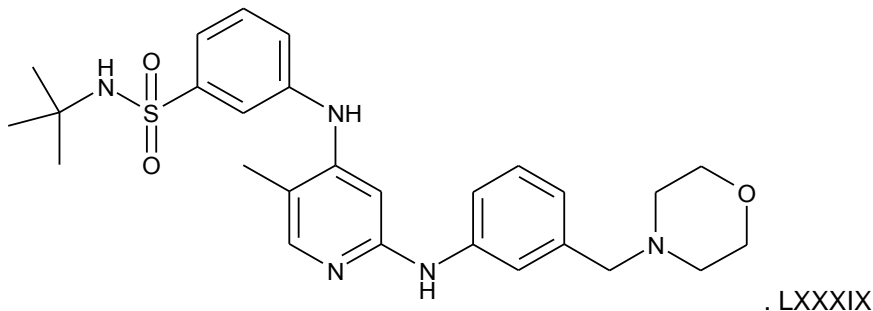


Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-аміну (0,17 г, 1,17 ммоль) і проміжного продукту 49 (0,25 г,
 1,30 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (10 мл) і гріли при температурі 100 °C

25 упродовж 2 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженні!
 тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (20 мл) та нейтралізували до
 pH~8. Утворений у результаті розчин екстрагували CHCl_3 (100 мл), і відокремили органічний
 шар. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над Na_2SO_4 і
 профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт очистили на
 30 силікагельній колонці елюентом із суміші 10 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{EtOAc}$, одержавши зазначену в заголовку
 сполуку у вигляді масла (0,15 г, 43 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 1,91 (s, 3H), 2,35 (s, 4H); 3,17 (s, 2H), 3,57 (1, $J=4,4$ Гц, 4H), 6,37
 (s, 2H), 6,78 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,13 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,74 (d, $J=9,3$ Гц,
 1H), 8,68 (s, 1H).

35 Приклад 137. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-(3-морфолін-4-ілметил-феніламіно)піримідин-4-
 іламіно]бензолсульфонамід гідрохлорид (сполука LXXXIX):

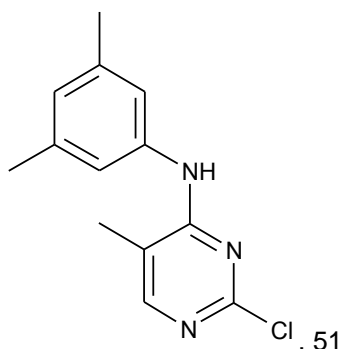


40 Суспензію проміжного продукту 50 (1,0 г, 3,42 ммоль), 3-бром-N-трет-бутил-
 бензолсульфонамід (1,28 г, 4,28 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг, 0,03 ммоль), ксантифосу (40 мг, 0,07

ммоль) і карбонату цезію (3,34 г, 10,24 ммоль) в діоксані (50 мл) знегазили аргонем упродовж 2 хвилин, після чого протягом ночі кип'ятили зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видалили шляхом роторного випаровування і отриману в результаті суміш очистили силікагелем з елюентом із суміші 10 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$, одержавши

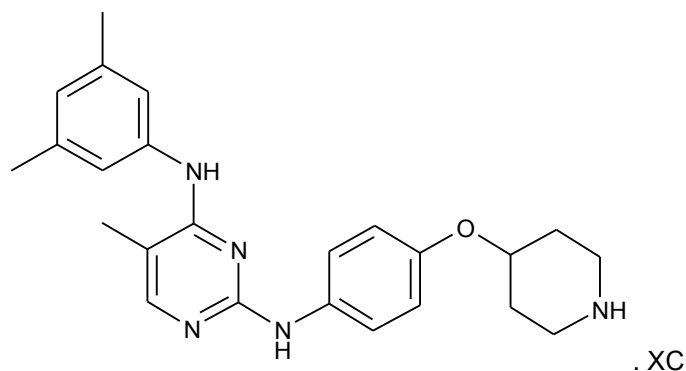
зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину білого кольору. Цю речовину розчинили в гарячому діоксані (150 мл) і титрували добавлянням 2 М HCl в діоксані до pH 1. Розчинник видалили шляхом роторного випаровування, і з метанолу рекристалізували твердий продукт (0,15 г, 8 %).

Приклад 138. 2-Хлор-5-метил-N-(3,5-диметилфеніл)піримідин-4-амін (проміжний продукт 51):



Суміш 1-бром-3,5-диметилбензолу (104 мкл, 0,77 ммоль), 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (104 мг, 0,72 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15 мг, 0,07 ммоль), ксантифосу (83 мг, 0,14 ммоль) і трет-бутоксиду калію (159 мг, 1,42 ммоль) в діоксані (8 мл) гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і профільтрували з ополіскуванням DCM і метанолом. Фільтрат концентрували й очистили шляхом флеш-хроматографії з градієнтом (0-100 % етилацетату в гексані), одержавши зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (89 мг, 50 %). MS (ES+): m/z 248 (M+H)⁺.

Приклад 139. 5-Метил-N⁴-(3,5-диметилфеніл)-N²-(4-(піперидин-4-ілокси)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука XC):

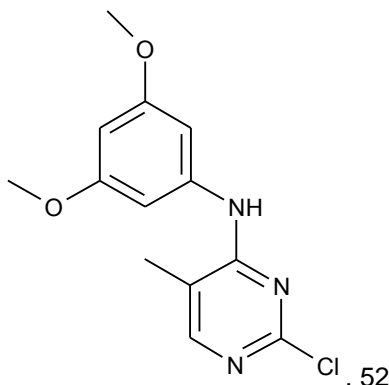


Суміш проміжного продукту 51 (89 мг, 0,36 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(4-амінофенокси)піперидин-1-карбонової кислоти (139 мг, 0,47 ммоль) в оцтовій кислоті перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, а потім гріли при 95 °C упродовж 2 год. Далі реакційну суміш концентрували у вакуумі й очистили шляхом препаративної HPLC-хроматографії. Цей продукт підружили добавками NaHCO_3 (водний розчин) (10 мл) та екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином (5 мл), висушили (Na_2SO_4) і концентрували. Утворену вільну основу відібрали в MeOH (5 мл) і концентрованої HCl (5 крапель) і за 2 хвилини концентрували у вакуумі при наявності DCM і

гексану, одержавши в результаті сіль HCl зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини не цілком білого кольору (63 мг, 40 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,72-1,83 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 2,14 (d, J=0,6 Гц, 3H), 2,24 (s, 6H), 3,04-3,15 (т, 2H), 3,21-3,31 (т, 2H), 4,57-4,60 (т, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,91 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,37 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,56 (br s, 1H), 9,36 (brs, 1H), 10,10 (brs, 1H). MS (ES⁺): m/z 404 (M+H)⁺.

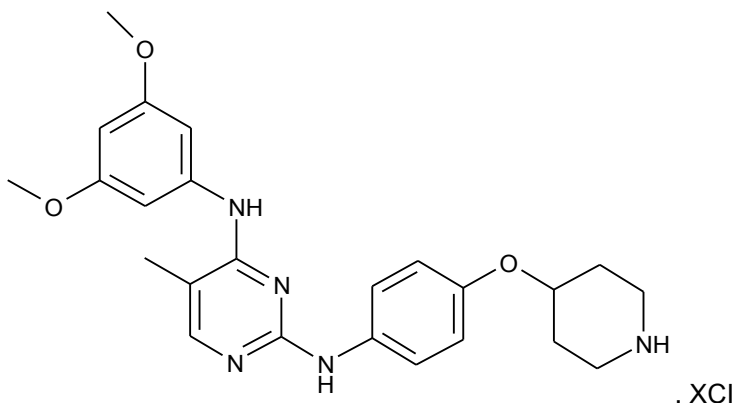
Приклад 140. 2-Хлор-N-(3,5-диметоксифеніл)-5-метилпіримідин-4-амін (проміжний продукт 52):



Суміш 1-бром-3,5-диметоксибензолу (436 мг, 2,01 ммоль), 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (287 мг, 2,00 ммоль), Pd(OAc)₂ (44 мг, 0,20 ммоль), ксантифосу (237 мг, 0,41 ммоль) і трет-бутоксиду калію (448 мг, 3,99 ммоль) в діоксані (15 мл) і DMF (5 мл) гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і профільтрували з ополіскуванням DCM і метанолом. Фільтрат концентрували й очистили шляхом флеш-хроматографії з градієнтом (0-100 % етилацетату в гексані), одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину жовтого кольору (182 мг, 33 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 6,27 (t, J=2,2 Гц, 1H), 6,99 (d, J=2,2 Гц, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,71 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 280 (M+H)⁺.

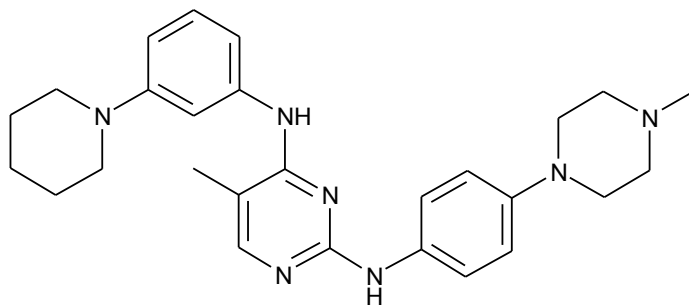
Приклад 141. N⁴-(3,5-Диметоксифеніл)-5-метил-N²-(4-(піперидин-4-ілокси)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука XCl):



Суміш проміжного продукту 52 (100 мг, 0,36 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(4-амінофенокси)піперидин-1-карбонової кислоти (106 мг, 0,36 ммоль) в оцтовій кислоті гріли при температурі 95 °C упродовж 2 год. Після цього реакційну суміш концентрували у вакуумі й очистили шляхом препаративної HPLC-хроматографії, одержавши в результаті зазначену в заголовку сіль трифтороцтової кислоти у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору (75 мг, 39 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,74-1,83 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 4,57-4,60 (m, 1H), 6,39 (t, J=2,2 Гц, 1H), 6,80 (d, J=2,2 Гц, 2H), 6,89 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,37 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 9,49 (br s, 1H), 10,24 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 436 (M+H)⁺.

Приклад 142. 5-Метил-N²-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-N⁴-(3-(піперидин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука XCII):



. XCII

5

Суміш 1-(3-бромфеніл)піперидину (91 мг, 0,38 ммоль), проміжного продукту 32 (99 мг, 0,33 ммоль), Pd₂(dba)₃ (15 мг, 0,02 ммоль), ксантифосу (24 мг, 0,04 ммоль) і карбонату цезію (219 мг, 0,67 ммоль) в діоксані (4 мл) гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, концентрували у вакуумі, відібрали у метанолі, і профільтрували з ополіскуванням DCM і метанолом. Фільтрат концентрували й очистили шляхом препаративної HPLC-хроматографії, одержавши в результаті зазначену в заголовку сіль трифтороцтової кислоти у вигляді твердої речовини не цілком білого кольору (14 мг, 8 %).

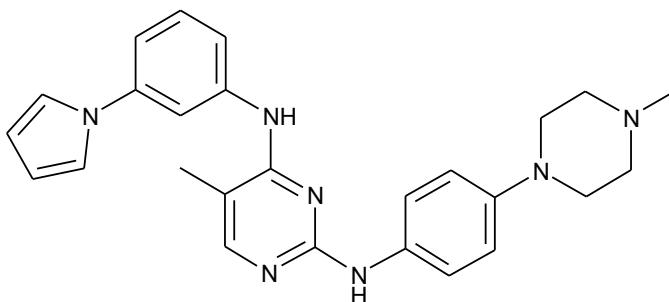
10

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,47-1,53 (m, 2H), 1,56-1,61 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,44 (t, J=4,9 Гц, 4H), 3,01 (t, J=4,9 Гц, 4H), 3,08 (t, J=5,4 Гц, 4H), 6,63 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 6,76 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,12 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,27 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 458 (M+H)⁺.

15

Приклад 143. N⁴-(3-(1H-Пірол-1-іл)феніл)-5-метил-N²-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука XCIII):

20



. XCIII

Суміш 1-(3-бромфеніл)-1H-піролу (86 мг, 0,39 ммоль), проміжного продукту 32 (99 мг, 0,33 ммоль), Pd₂(dba)₃ (16 мг, 0,02 ммоль), ксантифосу (26 мг, 0,05 ммоль) і карбонату цезію (215 мг, 0,66 ммоль) в діоксані (4 мл) гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, концентрували у вакуумі, відібрали у метанолі і профільтрували з ополіскуванням DCM і метанолом. Фільтрат концентрували й очистили шляхом препаративної HPLC-хроматографії, одержавши в результаті зазначену в заголовку сіль трифтороцтової кислоти у вигляді твердої речовини не цілком білого кольору (32 мг, 18 %).

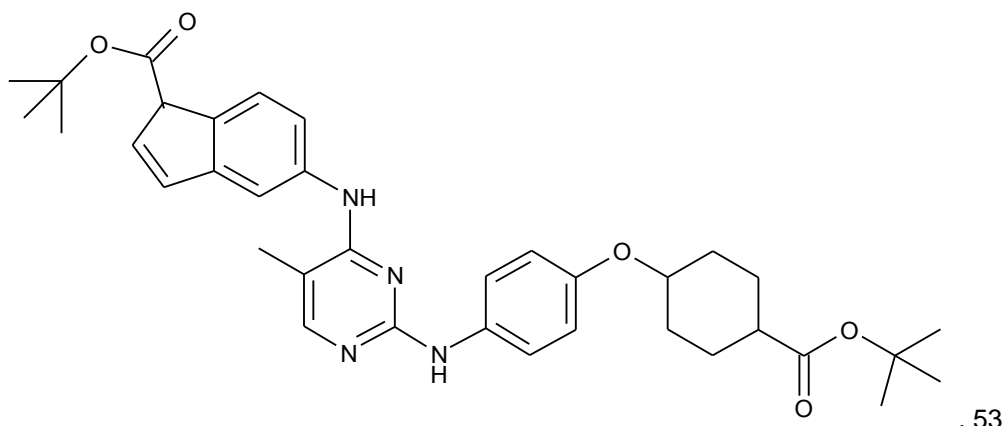
25

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,11 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,42 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,95 (t, J=4,9 Гц, 4H), 6,24 (t, J=2,2 Гц, 2H), 6,58 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,23 (dd, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,31 (t, J=2,2 Гц, 2H), 7,37 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,43 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (t, J=2,2 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 440 (M+H)⁺.

30

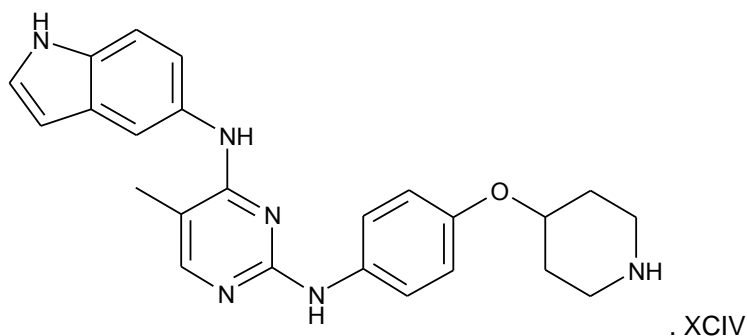
Приклад 144. Трет-бутиловий естер 5-{2-[4-(1-трет-бутоксикарбонілпіперидин-4-ілокси)феніламіно]-5-метилпіримідин-4-іламіно}індол-1-карбонової кислоти (проміжний продукт 53):

35



Суміш трет-бутил-5-бром-1H-індол-1-карбоксилату (161 мг, 0,54 ммоль), проміжного продукту 42 (202 мг, 0,50 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (29 мг, 0,03 ммоль), ксантафосу (36 мг, 0,07 ммоль) і карбонату цезію (321 мг, 0,98 ммоль) в діоксані (5 мл) гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і профільтрували з ополіскуванням DCM. Фільтрат концентрували й очистили шляхом флеш-хроматографії з градієнтом (0-20 % MeOH у DCM), одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину світло-коричневого кольору (290 мг, 94 %). MS (ES⁺): m/z 615 (M+H)⁺.

Приклад 145. N^4 -(1H-Індол-5-іл)-5-метил- N^2 -(4-(піперидин-4-ілокси)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука XCIV):



15

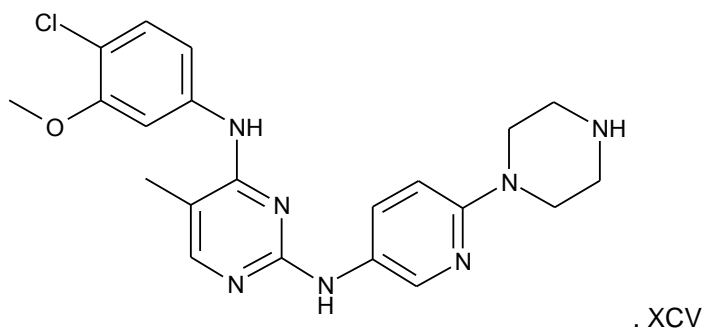
До розчину ацетилхлориду (670 мкл, 9,42 ммоль) у метанолі (22 мл) додали проміжний продукт 53 (290 мг, 0,47 ммоль), і реакційну суміш гріли при температурі 60 °C протягом 4 годин. Після цього суміш концентрували у вакуумі й очистили шляхом препаративної HPLC-хроматографії, одержавши в результаті зазначену в заголовку сіль трифтороцтової кислоти у вигляді твердої речовини коричневого кольору (6 мг, 2 %).

20

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,70-1,78 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,02-3,11 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 4,44-4,53 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,75 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,48 (brs, 1H), 8,54 (brs, 1H), 9,65 (brs, 1H), 9,99 (br s, 1H), 11,18 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 415 (M+H)⁺.

25

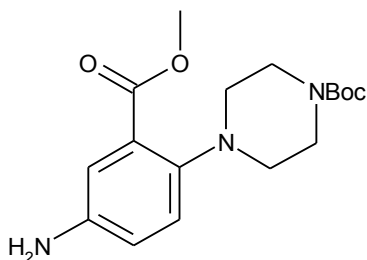
Приклад 146. N^4 -(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил- N^2 -(6-піперазин-1-ілпіридин-3-іл)піримідин-2,4-діамін (сполука XCV):



Суміш проміжного продукту 31 (0,10 г, 0,35 ммоль), трет-бутилового естеру 4-(5-амінопіридин-2-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,10 г, 0,36 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг, 0,033 ммоль), ксантифосу (35 мг, 0,06 ммоль) і карбонату цезію (0,23 г, 0,71 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 170 °C протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM і фільтрат концентрували. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до EtOAc), одержавши захищений трет-бутоксикарбонілом (Boc) попередник. До розчину цього попередника у DCM (5 мл) додали TFA (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2 × 30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували і утворену у результаті тверду речовину розтерли в порошок у суміші гексан/EtOAc (10/1, 55 мл). Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (20 мг, 13 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,09 (s, 3H), 2,81 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 3,29-3,31 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 6,70 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=9,1, 2,6$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,31 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,71 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 426 (M+H)⁺.

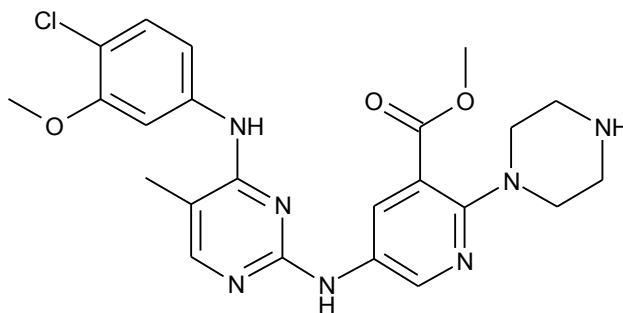
Приклад 147. Трет-бутиловий естер 4-(4-аміно-2-метоксикарбонілфеніл)піперазин-1-карбонової кислоти (проміжний продукт 54):



. 54

До розчину трет-бутилового естеру 4-(2-метоксикарбоніл-4-нітрофеніл)піперазин-1-карбонової кислоти (1,0 г, 2,7 ммоль) у MeOH (30 мл) додали 10 % (мас.) Pd/C (0,1 екв. (мас.)) в атмосфері аргону. Суміш вакуумували, а потім знов заповняли воднем (3 цикли) і перемішали при кімнатній температурі упродовж 2 год. Цю неоднорідну реакційну суміш профільтрували через подушку із целіту, промили MeOH і концентрували у вакуумі. Отриману в результаті сиру сполуку аміну використовували на наступній стадії без очистки. MS (ESH⁻): m/z 336 (M+H)⁺.

Приклад 148. Метилловий естер 5-[4-(4-хлор-3-метоксифеніламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно]-2-піперазин-1-іл-бензойної кислоти (сполука XCVI):



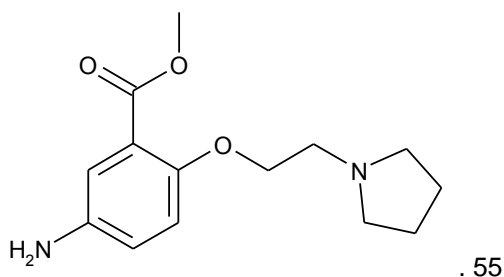
. XCVI

Суміш проміжного продукту 31 (0,10 г, 0,35 ммоль), проміжного продукту 54 (0,14 г, 0,42 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг, 0,033 ммоль), ксантифосу (35 мг, 0,06 ммоль) і карбонату цезію (0,23 г, 0,71 ммоль) суспендували в діоксані (15 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону впродовж 2,5 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (30 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували.

Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до 60 % EtOAc/гексан), одержавши Вос-захиснений попередник. До розчину цього попередника у DCM (5 мл) додали TFA (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc. До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (40 мг, 24 %).

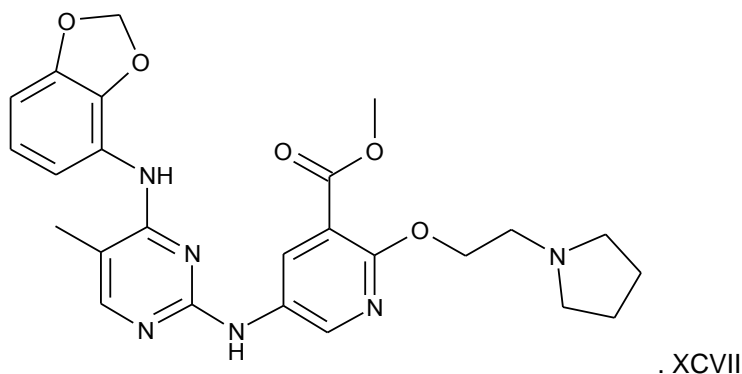
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,11 (s, 3H), 2,80-2,90 (m, 8H), 3,73 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 6,98 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,69 (dd, $J=8,9,2,6$ Гц, 1H), 7:90 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,04 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 483 (M+H)⁺.

Приклад 149. Метилловий естер 5-аміно-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензойної кислоти (проміжний продукт 55):



Суспензію метилового естеру 5-аміно-2-гідроксибензойної кислоти (1,0 г, 6,0 ммоль), 1-(2-хлоретил)піролідингідрохлориду (1,2 г, 7,1 ммоль) і карбонату цезію (5,0 г, 15 ммоль) у DMF (40 мл) гріли при температурі 60 °C протягом 17 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, вилили у воду (60 мл) та екстрагували етилацетатом EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані екстракти промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували і залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від DCM до 30 % MeOH/DCM), одержавши зазначену в заголовку сполуку (0,2 г, 13 %) у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору. MS (ES⁺): m/z 265 (M+H)⁺.

Приклад 150. Метилловий естер 5-[4-(бензо[1,3]діоксол-4-іламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензойної кислоти (сполука XCVII):

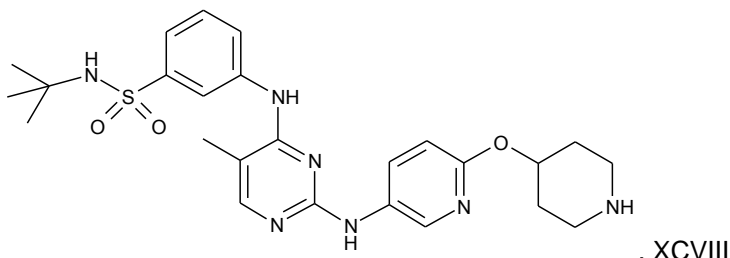


Суміш проміжного продукту 30 (0,15 г, 0,57 ммоль), проміжного продукту 55 (0,20 г, 0,75 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 мг, 0,055 ммоль), ксантифосу (60 мг, 0,10 ммоль) і карбонату цезію (0,30 г, 0,92 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2 × 30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній

кількості EtOAc. До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (30 мг, 11 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,65-1,72 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,50-2,62 (m, 4H), 2,75 2,85 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,02 (t, J=5,8 Гц, 2H), 5,88 (s, 2H), 6,78-6,88 (m, 3H), 6,92 (dd, J=8,0,2,1 Гц, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,89 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 492 (M+H)⁺.

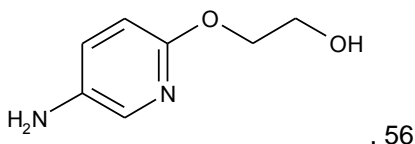
Приклад 151. N-Трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(піперидин-4-ілокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука XCVIII):



Суміш проміжного продукту 33 (0,15 г, 0,42 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(4-амінофенокси)піперидин-1-карбонової кислоти (0,15 г, 0,51 ммоль) в оцтовій кислоті (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 150 °С протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли і суміш концентрували. Залишок відібрали у воді (20 мл) і відрегулювали pH 10 % розчином NaOH, аж поки не утворився твердий осад. Цю тверду речовину відфільтрували, а потім очистили шляхом HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали, вилили в насичений розчин NaHCO₃ (30 мл) та екстрагували етилацетатом EtOAc (2×30 мл). Об'єднані екстракти промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc. До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (20 мг, 9 %).

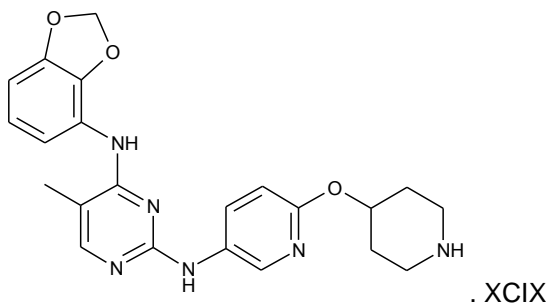
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 1,65-1,73 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,89-2,95 (m, 2H), 3,10-3,20 (гп, 2H), 4,40-4,45 (гп, 1H), 6,84 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,45-7,60 (m, 6H), 7,90 (s, 1H), 8,10-8,15 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,81 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 5U (M+H)⁺.

Приклад 152. 2-(5-Амінопіридин-2-ілокси)етанол (проміжний продукт 56):



До розчину 2-(5-нітропіридин-2-ілокси)етанолу (1,0 г, 5,4 ммоль) у MeOH (30 мл) в атмосфері аргону додали 10 %(мас.) Pd/C (0,1 екв. (мас.)). Суміш вакуумували, а потім знов заповняли воднем (3 цикли) і перемішали при кімнатній температурі протягом 1 години. Цю неоднорідну реакційну суміш профільтрували через подушку із целіту, промили MeOH і концентрували у вакуумі. Отриману в результаті сиру сполуку аміну використовували на наступній стадії без очистки. MS (ES⁺): m/z 155 (M+H)⁺.

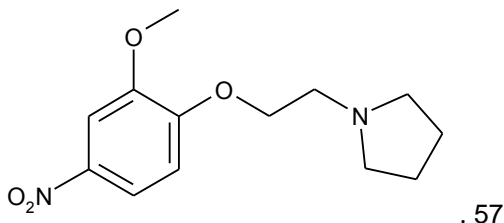
Приклад 153. 2-{5-[4-(Бензо[1,3]діоксол-4-іламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно]піридин-2-ілокси}етанол (сполука XCIX):



Суміш проміжного продукту 30 (0,10 г, 0,38 ммоль), проміжного продукту 56 (0,10 г, 0,65 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг, 0,033 ммоль), ксантифосу (35 мг, 0,06 ммоль) і карбонату цезію (0,26 г, 0,80 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2 × 30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (50 мг, 35 %).

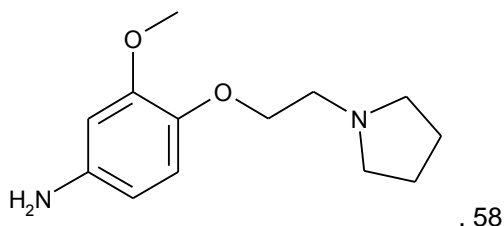
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,06 (s, 3H), 3,66 (q, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,15 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,77 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,52 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,78-6,90 (гп, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,96 (dd, $J=8,9$, 2,7 Гц, 1H), 8,22 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,84 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 382 ($M+H$)⁺.

Приклад 154. 1-[2-(2-Метокси-4-нітрофенокси)етил]піролідін (проміжний продукт 57):



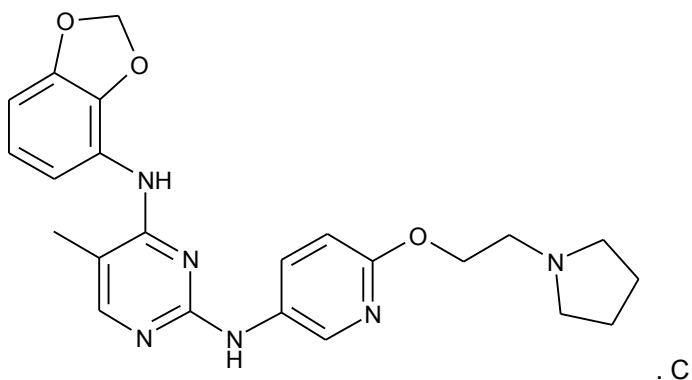
Суспензію 2-метокси-4-нітрофеноляту калію (2,0 г, 9,7 ммоль), 1-(2-хлоретил)піролідінгідрохлориду (2,0 г, 12 ммоль) і карбонату цезію (7,0, 22 ммоль) у DMF (35 мл) гріли при температурі 80 °C протягом 16 год. Суміші дали остигнути до кімнатної температури, вилили у воду (60 мл) та екстрагували етилацетатом EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані екстракти промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували і використовували на наступній стадії без очистки. MS (ES⁺): m/z 267 ($M+H$)⁺.

Приклад 155. 3-Метокси-4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніламін (проміжний продукт 58):



До розчину проміжного продукту 57 (1,7 г, 6,4 ммоль) в MeOH (30 мл) в атмосфері аргону додали 10 %(мас.) Pd/C (0,1 екв. (мас.)). Суміш вакуумували, а потім знов заповняли воднем (3 цикли) і перемішали при кімнатній температурі протягом 1 години. Цю неоднорідну реакційну суміш профільтрували через подушку із целіту, промили MeOH і концентрували у вакуумі. Отриману в результаті сиру сполуку аміну використовували на наступній стадії без очистки. MS (ES⁺): m/z 237 ($M+H$)⁺.

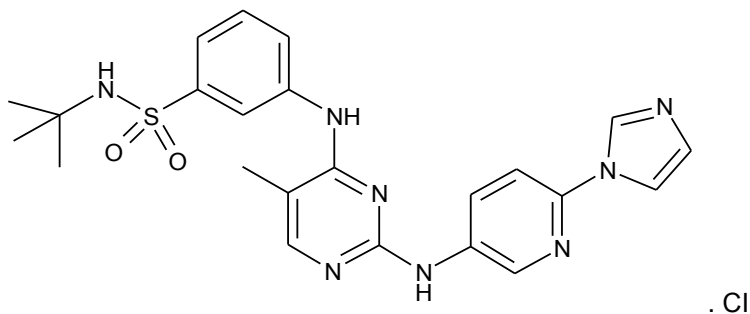
Приклад 156. N^4 -Бензо[1,3]діоксол-4-іл- N^2 -[3-метокси-4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]-5-метилпіримідин-2,4-діамін (сполука C):



Суміш проміжного продукту 30 (0,10 г, 0,38 ммоль), проміжного продукту 58 (0,11 г, 0,46 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг, 0,033 ммоль), ксантифосу (35 мг, 0,06 ммоль) і карбонату цезію (0,25 г, 0,77 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2 × 30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (50 мг, 28 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,65-1,72 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,50-2,62 (m, 4H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,94 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,67 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J=7,8$, 1,1 Гц, 1H), 6,83 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,92 (dd, $J=8,1$, 1,1 Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=8,7$, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,69 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 464 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

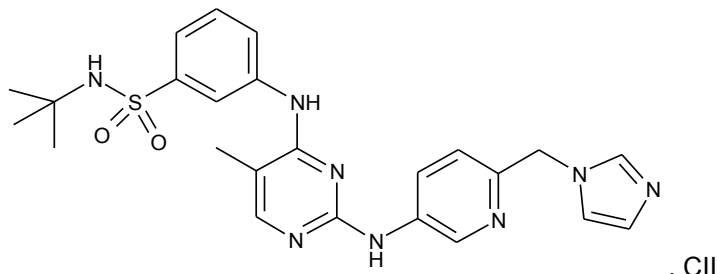
Приклад 157. N-Трет-бутил-3-[2-(4-імідазол-1-іл-феніламіно)-5-метилпіримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука CI):



Суміш проміжного продукту 33 (0,40 г, 1,1 ммоль), 4-імідазол-1-іл-феніламіну (0,20 г, 1,3 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,10 г, 0,11 ммоль), ксантифосу (0,12 г, 0,21 ммоль) і карбонату цезію (0,80 г, 2,5 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 8 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (40 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×40 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (0,15 г, 28 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,43 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,50-7,60 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,79 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,08-8,13 (m, 3H), 8,64 (s, 1H), 9,19 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 478 (M+H)⁺.

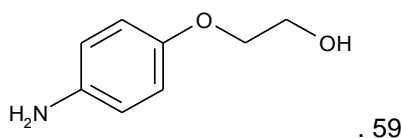
Приклад 158. N-Трет-бутил-3-[2-(4-імідазол-1-ілметилфеніламіно)-5-метилпіримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука CII):



Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), 4-імідазол-1-ілметилфеніламіну (60 мг, 0,35 ммоль), Pd₂(dba)₃ (25 мг, 0,027 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO₃ (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2 × 30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc. До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (40 мг, 29 %).

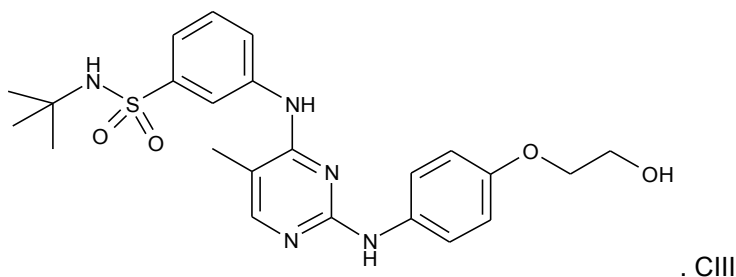
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,12 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,46 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,02 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 492 (M+H)⁺.

Приклад 159. 2-(4-Амінофенокси)етанол (проміжний продукт 59):



Розчин 2-(4-нітрофенокси)етанолу (2,1 г, 12 ммоль) у MeOH (30 мл) продули аргоном і в нього помістили 10 %(мас.) Pd/C (0,1 екв. (мас.)). Повітря із суміші відкачували під вакуумним ковпаком, а потім суміш знов заповняли воднем із балона. Далі цей цикл повторили, і створену суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 2 год. Цю неоднорідну реакційну суміш профільтрували через подушку із целіту, промили MeOH і концентрували у вакуумі, одержавши зазначену в заголовку сполуку (1,8 г, 99 %), яка являла собою тверду речовину коричневого кольору. MS (ES⁺): m/z 154 (M+H)⁺.

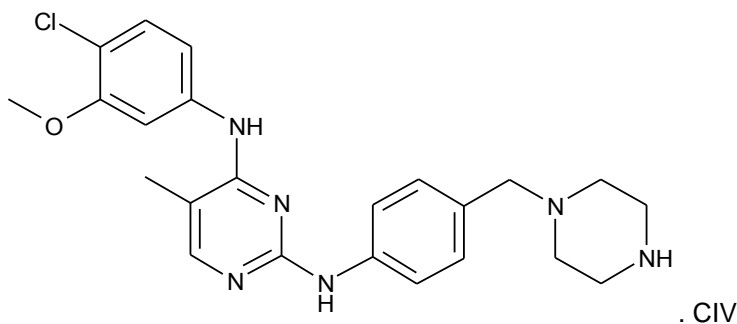
Приклад 160. N-Трет-бутил-3-{2-[4-(2-гідроксіетокси)феніламіно]-5-метилпіримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука CIII):



Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), проміжного продукту 59 (55 мг, 0,36 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 мг, 0,027 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (15 мг, 11 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 3,69 (q, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,91 (t, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,82 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 6,80 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,52 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,08-8,15 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z All (M+H)⁺.

Приклад 161. N^4 -(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил- N^2 -піперазин-1-ілметилфеніл)піримідин-2,4-діамін (сполука CIV):

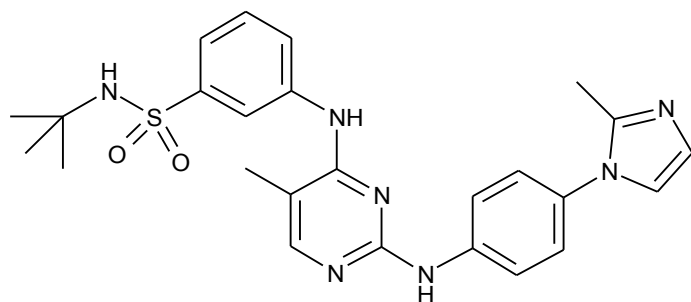


Суміш проміжного продукту 31 (0,10 г, 0,35 ммоль), трет-бутилового естеру 4-(4-амінобензил)піперазин-1-карбонової кислоти (0,12 г, 0,41 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг, 0,033 ммоль), ксантифосу (35 мг, 0,06 ммоль) і карбонату цезію (0,23 г, 0,71 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM і фільтрат концентрували.

Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: від гексану до 60 % EtOAc /гексан), одержавши Вос-захищений попередник. До розчину цього попередника у DCM (5 мл) додали TFA (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2 × 30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (13 мг, 9 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 2,11 (s, 3H), 2,30-2,40 (m, 4H), 2,83 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,37 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 7,08 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,29 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,99 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 439 (M+H)⁺.

Приклад 162. N-Трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(2-метилімідазол-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука CV):

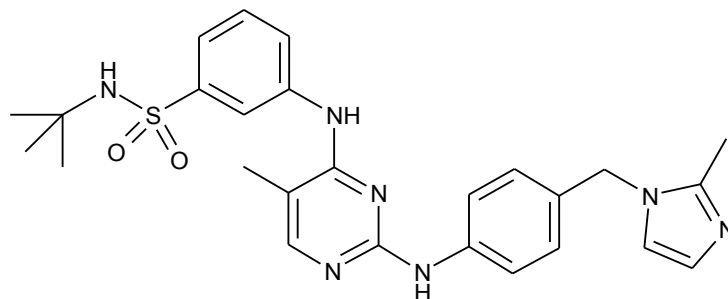


. CV

Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), 4-(2-метилімідазол-1-іл)феніламіну (60 мг, 0,35 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 мг, 0,027 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1,4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили в насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (30 мг, 22 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,11 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 6,87 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,07-8,10 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,26 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 492 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 163. N-Трет-бутил-3-{4-метил-2-[4-(2-метилімідазол-1-ілметил)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука CVI):

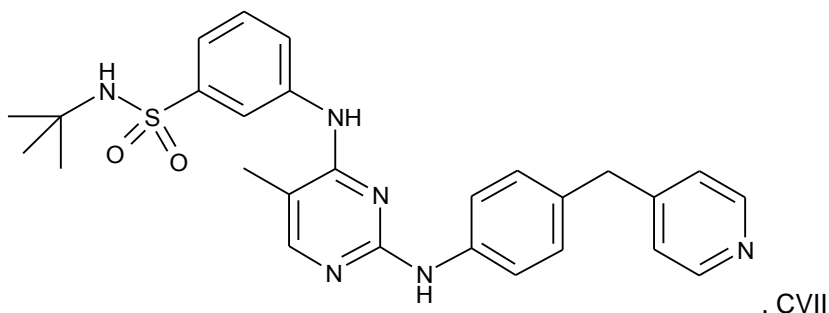


. CVI

Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), 4-(2-метилімідазол-1-ілметил)феніламіну (65 мг, 0,35 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 мг, 0,027 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (30 мг, 21 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 5,01 (s, 2H), 6,73 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,07 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,44 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,12 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,02 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 506 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

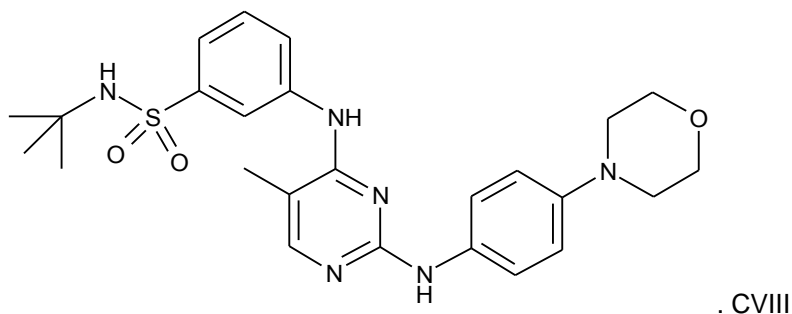
Приклад 164. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-піридин-4-ілметилфеніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука CVII):



Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), 4-піридин-4-ілметилфеніламіну (65 мг, 0,35 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 мг, 0,027 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (45 мг, 32 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,11 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 7,07 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,22 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,43 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,56 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,13 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,94 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 503 (M+H)⁺.

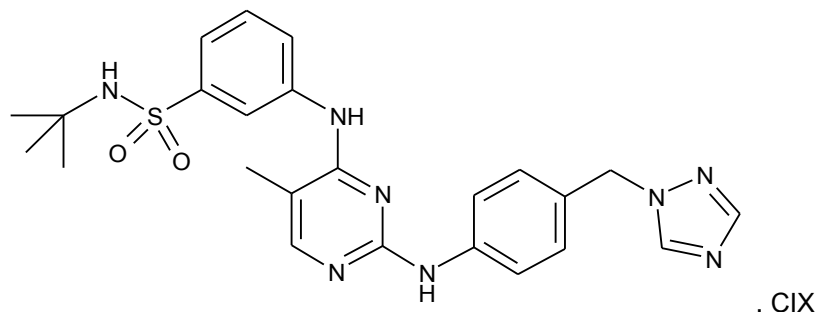
Приклад 165. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-морфолін-4-іл-феніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука CVIII):



Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), 4-морфолін-4-ілфеніламіну (60 мг, 0,34 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 мг, 0,027 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1, 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину сірого кольору (45 мг, 32 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 3,00 (t, $J=48$ Гц, 4H), 3,73 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 6,82 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,45-7,52 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,73 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 497 (M+H)⁺.

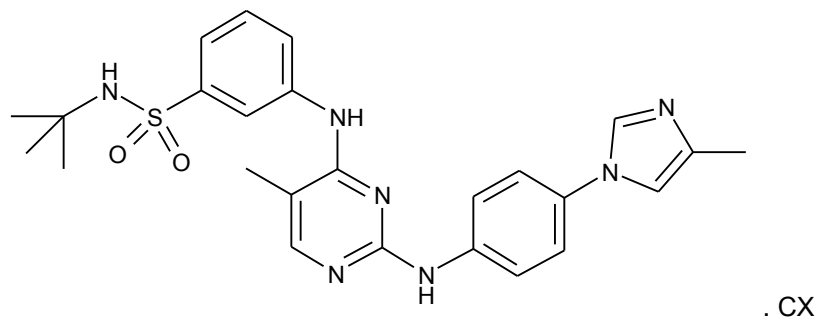
Приклад 166. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-[1,2,4]триазол-1-ілметилфеніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука CIX):



Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), 4-[1,2,4]триазол-1-ілметилфеніламіну (60 мг, 0,34 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 мг, 0,027 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) у діоксані (4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc. До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (37 мг, 27 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,17 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 7,14 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,46 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,13 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,04 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 493 (M+H)⁺

Приклад 167. N-Трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилімідазол-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука CX):



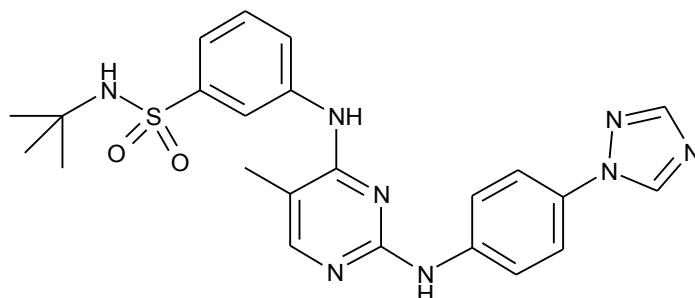
Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), 4-(4-метилімідазол-1-іл)феніламін (60 мг, 0,35 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 мг, 0,027 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) в діоксані (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв.

Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc. До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад.

Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (20 мг, 15 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (d, J=9,6 Гц, 2H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,76 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,09-8,13 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 492 (M+H)⁺.

Приклад 168. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-[1,2,4]триазол-1-іл-феніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука CXI):

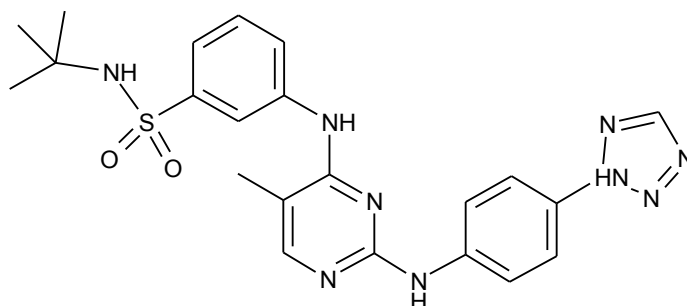


. CXI

Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), 4-[1,2,4]триазол-1-іл-феніламіну (55 мг, 0,34 ммоль), Pd₂(dba)₃ (25 мг, 0,027 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) в діоксані (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO₃ (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc. До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (40 мг, 29 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,12 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 7,50-7,58 (m, 3H), 7,63 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,83 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,10-8,15 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,27 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 479 (M+H)⁺.

Приклад 169. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука CXII):



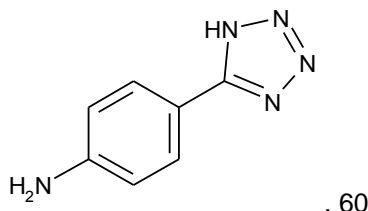
. CXII

Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), 3-(1H-тетразол-5-іл)феніламіну (55 мг, 0,34 ммоль), Pd₂(dba)₃ (25 мг, 0,027 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) в діоксані (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO₃ (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc. До

розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (15 мг, 11 %).

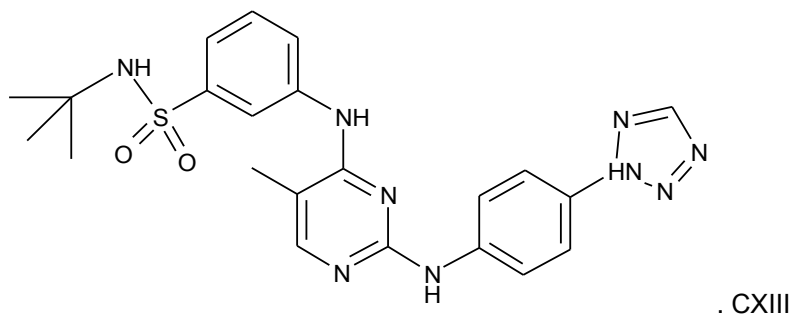
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,13 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 7,26 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,79 (dd, J=8,1,1,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,27 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), MS (ES⁺): m/z 480 (M+H)⁺.

Приклад 170. 4-(1H-Тетразол-5-іл)феніламін (проміжний продукт 60):



До розчину 5-(4-нітрофеніл)-1H-тетразолу (1,0 г, 5,2 ммоль) у MeOH (30 мл) додали 10 %(мас.) Pd/C (0,1 екв. (мас.)) в атмосфері аргону. Суміш вакуумували, знову заповняли воднем (3 цикли) і перемішали при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Цю неоднорідну реакційну суміш профільтрували через подушку із целіту, промили MeOH і концентрували у вакуумі. Отриману в результаті сиру сполуку аміну використовували на наступній стадії без очистки. MS (ES⁺): m/z 162 (M+H)⁺

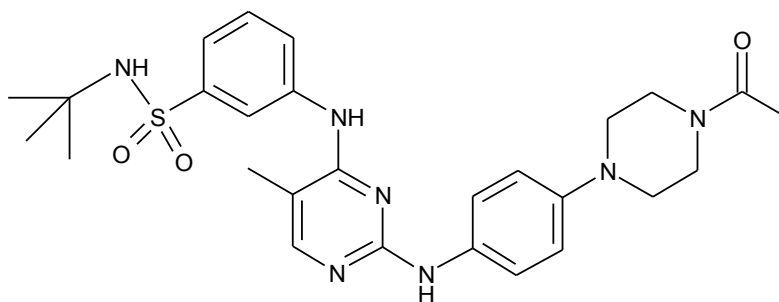
Приклад 171. N-Трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(1H-тетразол-5-іл)феніламіно]піримідиніламіно}бензолсульфонамід (сполука CXIII):



Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), проміжного продукту 60 (60 мг, 0,37 ммоль), Pd₂(dba)₃ (25 мг, 0,027 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) у суміші діоксан/DMF (3/1; 4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO₃ (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na₂SO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc. До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (15 мг, 11 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,13 (s, 9H), 2,16 (s, 3H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,83 (s, 4H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,13-8,19 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,34 (s, 1H). MS(ES⁺): m/z 480 (M+H)⁺.

Приклад 172. 3-{2-[4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)феніламіно]-5-метилпіримідин-4-іламіно}-N-трет-бутилбензолсульфонамід (сполука CXIV):

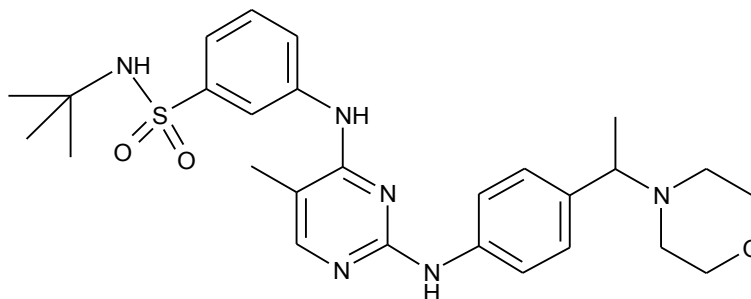


. CXIV

Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), 1-[4-(4-амінофеніл)піперазин-1-іл]етанону (80 мг, 0,36 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25 мг, 0,027 ммоль), ксантифосу (30 мг, 0,052 ммоль) і карбонату цезію (0,20 г, 0,61 ммоль) в діоксані (3 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину не цілком білого кольору (55 мг, 37 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 2,04 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,97 (t, $J=52$ Гц, 2H), 3,03 (t, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,57 (q, $J=5,4$ Гц, 4H), 6,85 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,46-7,52 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,10-8,17 (t, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 538 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 173. N-Трет-бутил-3-{5-метил-2-[1-морфолін-4-ілетил]феніламіно}піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука CXV):

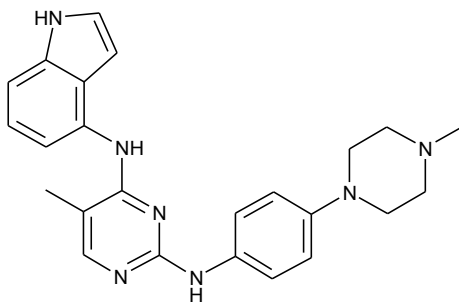


. CXV

Суміш проміжного продукту 33 (0,10 г, 0,28 ммоль), 4-(1-морфолін-4-ілетил)феніламіну (80 мг, 0,39 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг, 0,033 ммоль), ксантифосу (35 мг, 0,061 ммоль) і карбонату цезію (0,26 г, 0,80 ммоль) в діоксані (4 мл) герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці й опромінювали мікрохвилями при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження до кімнатної температури кришку пробірки зняли, й отриману в результаті суміш профільтрували. Відфільтровану тверду речовину промили DCM, фільтрат концентрували, а залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Оброблені таким чином фракції об'єднали і вилили у насичений розчин NaHCO_3 (30 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (2×30 мл), а об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили над безводним Na_2SO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували, а потім відібрали в мінімальній кількості EtOAc . До розчину додавали гексан доти, поки не утворився твердий осад. Після фільтрації була отримана зазначена в заголовку сполука, яка являла собою тверду речовину білого кольору (40 мг, 27 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,12 (s, 9H), 1,25 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 3,24 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,54 (t, $J=4,4$ Гц, 4H), 7,10 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,57 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,15 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,92 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 525 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 174. N⁴-(1H-Індол-4-іл)-5-метил-N²-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука CXVI):

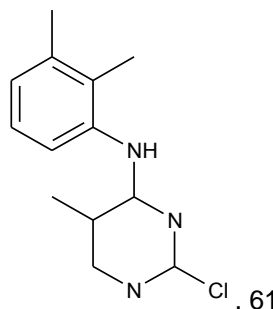


. CXVI

Суміш проміжного продукту 32 (270 мг, 0,9 ммоль), 4-бром-1H-індолу (196 мг, 0,9 ммоль), Pd₂(dba)₃ (91 мг, 0,09 ммоль), ксантафосу (157 мг, 0,27 ммоль) і карбонату цезію (1,2 г, 3,6 ммоль) суспендували в діоксані (100 мл) і кип'ялили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (55 мг солі HCl, 14 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,22 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,3 Гц, 3H), 2,98-3,03 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 2H), 3,46-3,48 (m, 2H), 3,64-3,66 (m, 2H), 6,35-6,36 (m, 1H), 6,63 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,05 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (t, J=2,8 Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 11,00 (br s, 1H), 11,38 (s, 1H), 12,16 (br s, H). MS (ES⁺): m/z 414 (M+H)⁺.

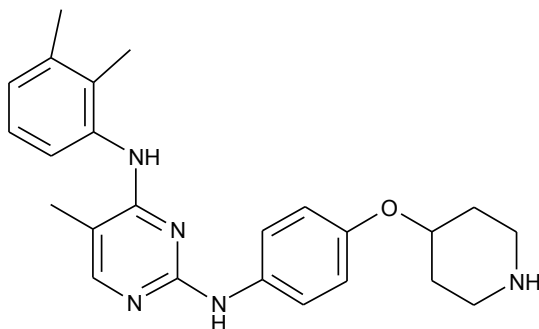
Приклад 175. 2-Хлор-5-метил-N-(2,3-диметилфеніл)піримідин-4-амін (проміжний продукт 61):



. 61

Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-аміну (143,6 мг, 1 ммоль), 1-бром-2,3-диметилбензолу (222 мг, 1,2 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,1 ммоль), ксантафосу (174 мг, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (150 мл) і кип'ялили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в EtOAc (10 мл) і до розчину додали гексан (100 мл). Тверду речовину зібрали шляхом фільтрації і промили гексаном, отримавши сиру зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину жовтого кольору.

Приклад 176. 5-Метил-N⁴-(2,3-диметилфеніл)-N²-[4-піперидин-4-ілокси)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука CXVII):

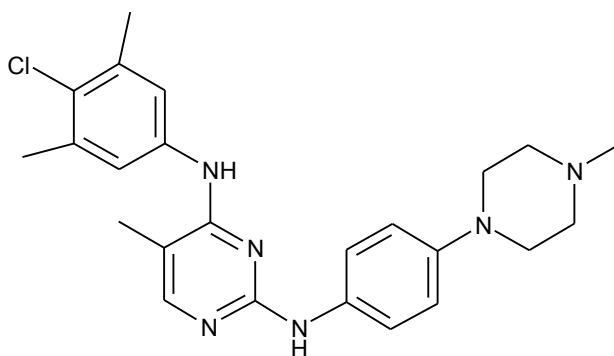


. CXVII

Суміш проміжного продукту 61 (1,0 ммоль) і трет-бутил-4-(4-амінофенокси)піперидин-1 - карбоксилат (292,4 мг, 1,0 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (10 мл) і гріли при температурі 100 °C протягом 4 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (20 мл) та нейтралізували до pH~7. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (30 мл), і органічний шар відокремили. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (105 мг солі HCl, 24 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,76-1,83 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,02-3,05 (m, 2H), 3,18 (br s, 2H), 4,53-4,56 (m, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,11-7,14 (гп, 3H), 7,19-7,24 (гп, 2H), 7,87 (s, 1H), 9,06 (br s, 1H), 9,13 (br s, 1H), 9,92 (s, 1H), 10,43 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 404 (M+H)⁺.

Приклад 177. N⁴-(4-Хлор-3,5-диметилфеніл)-5-метил-N²-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука CXVIII):

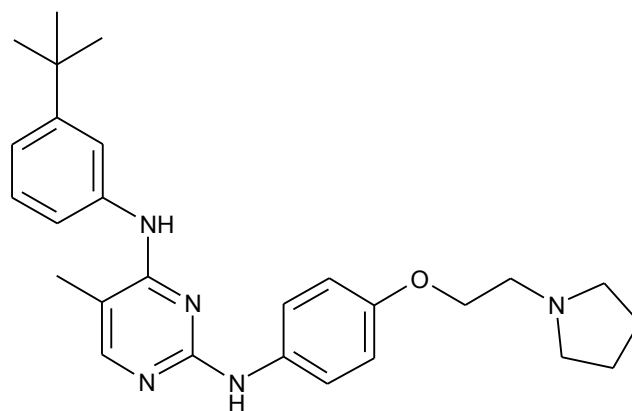


. CXVIII

Суміш проміжного продукту 32 (240 мг, 0,8 ммоль), 5-бром-2-хлор-1,3-диметилбензол (212 мг, 0,96 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,1 ммоль), ксантифосу (170 мг, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (100 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (63 мг солі HCl, 17 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,15 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,80 (d, J=4,5 Гц, 3H), 3,06-3,14 (m, 4H), 3,48-3,52 (гп, 2H), 3,75-3,77 (гп, 2H), 6,93 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,13 (br s, 2H). MS (ES⁺): m/z 437 (M+H)⁺.

Приклад 178. N²-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N⁴-(3-трет-бутилфеніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін (сполука CXIX):



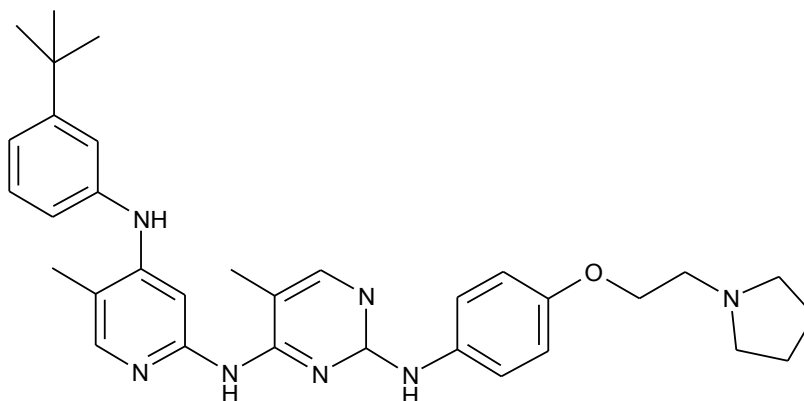
. CXIX

Суміш проміжного продукту 41 (365 мг, 1,32 ммоль) і 4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)бензоламіну (410 мг, 1,98 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (20 мл) і гріли при температурі 100 °C протягом 4 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим

тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (20 мл) та нейтралізували до pH~7. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (30 мл), і органічний шар відокремили. Далі органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO₄ і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (127 мг солі HCl, 20 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,89-1,91 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,07-3,12 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 4H), 4,32 (t, J=4,8 Гц, 2H), 6,90 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,29-7,38 (m, 4H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,07 (br, 1H). MS (ESI+): m/z 446 (M+H)⁺.

Приклад 179. N²-(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N⁴-(4-(3-трет-бутилфеніламіно)-5-метилпіримідин-2-іл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін (сполука CXX):

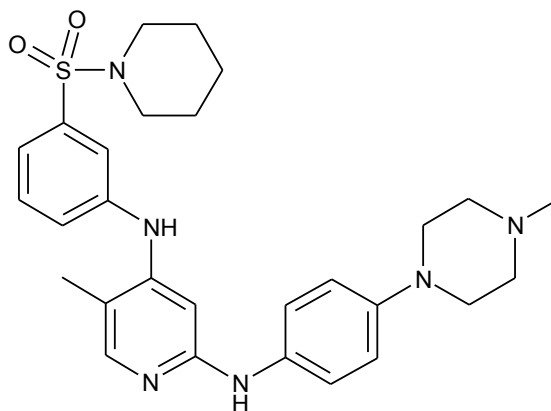


. CXX

Суміш проміжного продукту 41 (210 мг, 0,67 ммоль), проміжного продукту 38 (185 мг, 0,67 ммоль), Pd₂(dba)₃ (55 мг, 0,06 ммоль), ксантафосу (104 мг, 0,18 ммоль) і карбонату цезію (782 г, 2,4 ммоль) суспендували в діоксані (50 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (94 мг солі HCl, 24 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,29 (s, 9H), 1,84-1,88 (m, 2H), 1,94-2,01 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,06-3,10 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 4H), 4,29 (t, J=4,9 Гц, 2H), 6,97 (d, J=9,1 Гц, 2H), 7,27 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,34 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,57 (t, J=1,9 Гц, 2H), 7,65 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,21 (br s, 1H), 10,68 (brs, 1H), 10,93 (br s, 1H). MS (ES+): m/z 553 (M+H)⁺.

Приклад 180. 5-Метил-N²-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N⁴-[3-(піперидин-1-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука CXXI):



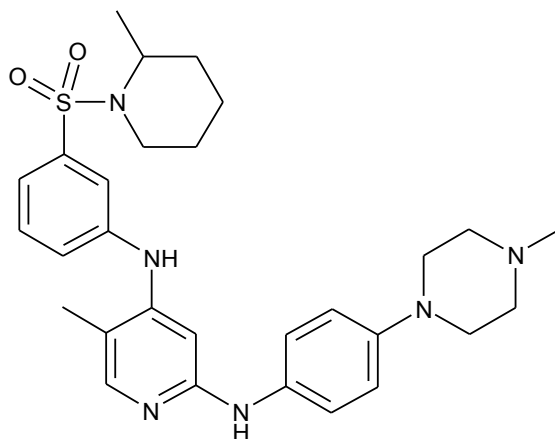
. CXXI

Суміш проміжного продукту 32 (150 мг, 0,5 ммоль), 1-(3-бромбензолсульфоніл)піперидину (152 мг, 0,5 ммоль), Pd₂(dba)₃ (46 мг, 0,05 ммоль), ксантафосу (87 мг, 0,15 ммоль) і карбонату цезію (652 мг, 2 ммоль) суспендували в діоксані (20 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у

вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (84 мг солі HCl, 37 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,30-1,34 (m, 2H), 1,50-1,55 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,81 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,88 (t, J=5,3 Гц, 4H), 3,04-3,16 (m, 4H), 3,47-3,51 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 2H), 6,33-6,34 (m, 1H), 6,95 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,25 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,83 (t, J=1,7R4, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,05 (d, J=9,3 Гц, 1H), 9,94 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,88 (brs, 1H). MS (ES⁺): m/z 522 (M+H)⁺.

Приклад 181. 5-Метил-N²-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N⁴-[3-(2-метилпіперидин-1-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука CXXII):

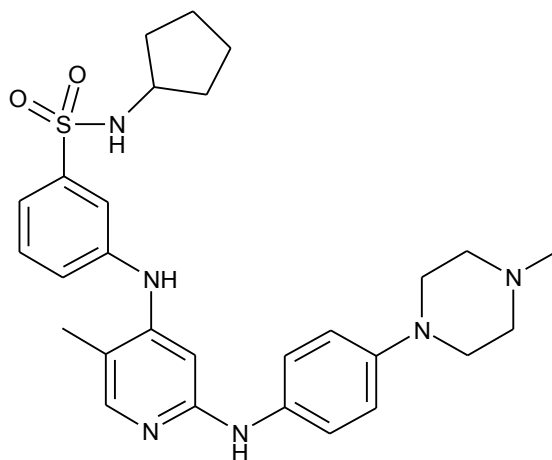


. CXXII

Суміш проміжного продукту 32 (161 мг, 0,54 ммоль), 1-(3-бромбензолсульфоніл)-2-метилпіперидину (172 мг, 0,54 ммоль), Pd₂(dba)₃ (46 мг, 0,05 ммоль), ксантифосу (87 мг, 0,15 ммоль) і карбонату цезію (652 мг, 2 ммоль) суспендували в діоксані (20 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Після цього суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (10 мг солі HCl, 3 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 0,98 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,15-1,21 (m, 1H), 1,36-1,40 (гп, 3H), 1,47-1,53 (т, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,80 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,94-2,99 (т, 1H), 3,05-3,16 (т, 4H), 3,47-3,49 (т, 2H), 3,59-3,61 (т, 2H), 3,73-3,76 (т, 2H), 4,08-4,10 (гп, 1H), 6,93 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,58 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,1 Гц, 2H), 7,96 (br, 1H), 9,95 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,00 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 536 (M+H)⁺.

Приклад 182. N-Циклопентил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука CXXIII):



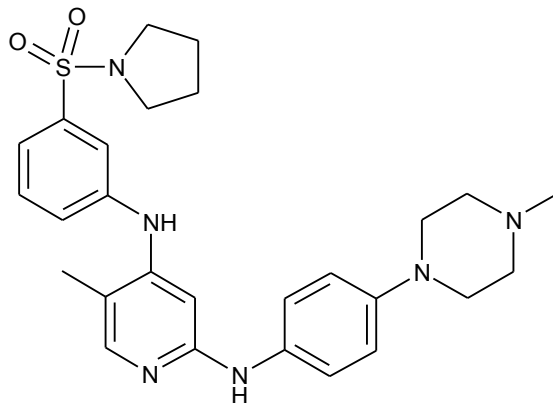
. CXXIII

Суміш проміжного продукту 32 (229 мг, 0,78 ммоль), 3-бром-N-циклопентил-бензолсульфонаміду (280 мг, 0,92 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,1 ммоль), ксантифосу (180 мг, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (100 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і

фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (130 мг солі HCl, 25 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,27-1,36 (m, 4H), 1,36-1,58 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,80 (d, J=4,6 Гц, 3H), 3,05-3,15 (гл, 4H), 3,36-3,42 (гл, 1H), 3,47-3,49 (т, 2H), 3,74-3,76 (т, 2H), 6,94 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,26 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,59 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,1 Гц, 2H), 7,92 (br, 2H), 7,93 (br, 1H), 9,96 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 522 (M+H)⁺.

Приклад 183. 5-Метил-N²-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N-[3-(піролідин-1-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука CXXIV):

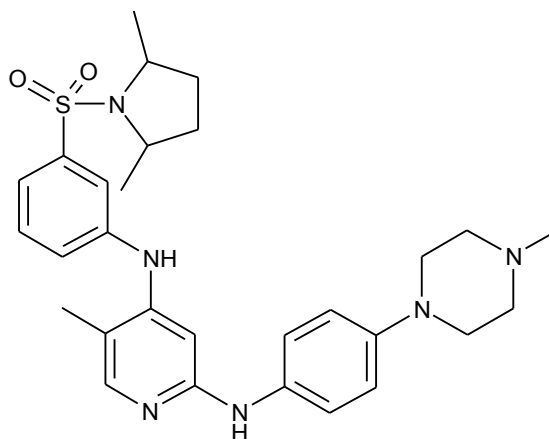


. CXXIV

Суміш проміжного продукту 32 (298 мг, 1,0 ммоль), 1-(3-бромбензолсульфоніл)піролідину (360 мг, 1,24 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,1 ммоль), ксантфосу (180 мг, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (100 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (200 мг солі HCl, 37 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,61-1,65 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,80 (br, 3H), 3,06-3,16 (m, 10H), 3,74-3,77 (br, 2H), 6,94 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,26 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,60 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 (t, J=1,7 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,05 (d, J=7,5 Гц, 1H), 9,95 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,07 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 508 (M+H)⁺.

Приклад 184. N⁴-[3-(2,5-Диметилпіролідин-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-N²-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука CXXV):

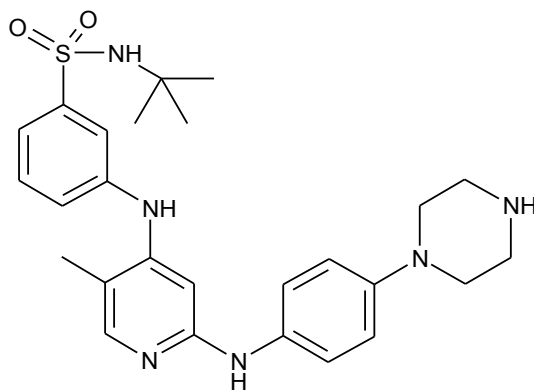


. CXXV

Суміш проміжного продукту 32 (298 мг, 1,0 ммоль), 1-(3-бромбензолсульфоніл)-2,5-диметилпіролідину (318 мг, 1,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,1 ммоль), ксантфосу (180 мг, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (100 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (100 мг солі HCl, 17 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,26 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,45-1,48 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,80 (d, $J=4,6$ Гц, 3H), 3,06-3,15 (m, 4H), 3,47-3,50 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 2H), 6,94 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,59 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,93 (br, 2H), 8,02 (br, 1H), 9,97 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,07 (br s, 1H). MS (ES $^+$): m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Приклад 185. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-піперазин-1-іл-феніламіно)піримидин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука CXXVI):



. CXXVI

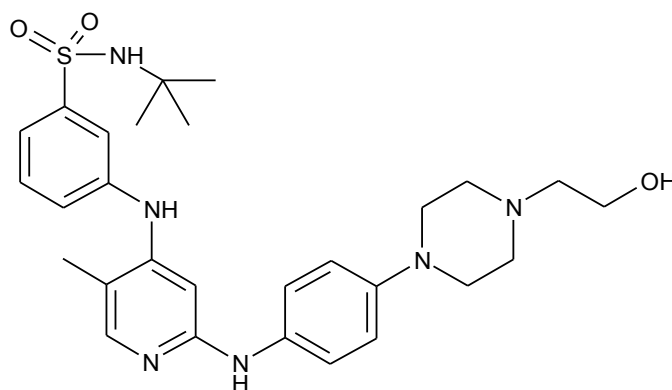
10 Суміш проміжного продукту 33 (355 мг, 1,0 ммоль), трет-бутил-4-(4-амінофеніл)піперазин-1-карбоксилату (278 мг, 1,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,1 ммоль), ксантифосу (180 мг, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (100 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в CH_2Cl_2 (10 мл) і до розчину додали

15 трифтороцтову кислоту (2 мл). Суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі, після чого до неї додали 10 % NaOH. Органічний шар відокремили, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (10 мл \times 2). Об'єднані органічні шари просушили (Na_2SO_4). Розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши

20 зазначену в заголовку сполуку (62 мг, 12 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,10 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 3,20 (br, 4H), 3,33 (br, 4H), 6,94 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,57 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,87 (br, 1H), 7,92 (br, 1H), 7,96 (br, 1H), 9,30 (br, 1H), 9,96 (s, 1H), 10,46 (s, 1H). MS (ES $^+$): m/z 496 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 Приклад 186. N-Трет-бутил-3-(2-{4-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]феніламіно}-[5-метилпіримидин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука CXXVII):



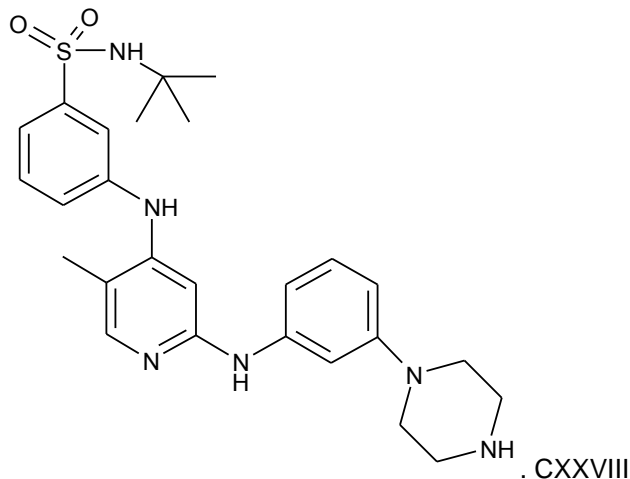
. CXXVII

30 Описану вище сполуку CXXVI (31 мг, 0,06 ммоль) розчинили в DMF (10 мл) і до розчину додали 2-брометанол (16 мг, 0,13 ммоль) та діізопропілетиламін (33 мг, 0,25 ммоль). Суміш перемішували впродовж 48 годин при кімнатній температурі. Розчинник видалили у вакуумі, а залишок розчинили в EtOAc (20 мл). Розчин промили насиченим NaHCO_3 та сольовим розчином. Об'єднані органічні шари просушили, концентрували до 2 мл розчину і до залишку додали Et_2O (20 мл). Тверду фазу зібрали шляхом центрифугування і перетворили на її сіль HCl

35 (10,7 мг, 30 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,09 (s, 9H), 2,17 (s, 3H), 3,12-3,23 (m, 4H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,69-3,74 (m, 2H), 3,83 (br, 2H), 4,13 (br, 2H), 6,94 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,57 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,87 (br, 1H), 7,93 (br, 1H), 7,95 (br, 1H), 9,98 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 10,75 (br, 1H). MS (ES⁺): m/z 540 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 Приклад 187. N-Трет-бутил-3-[5-метил-2-(3-піперазин-1-іл-феніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука CXXVIII):



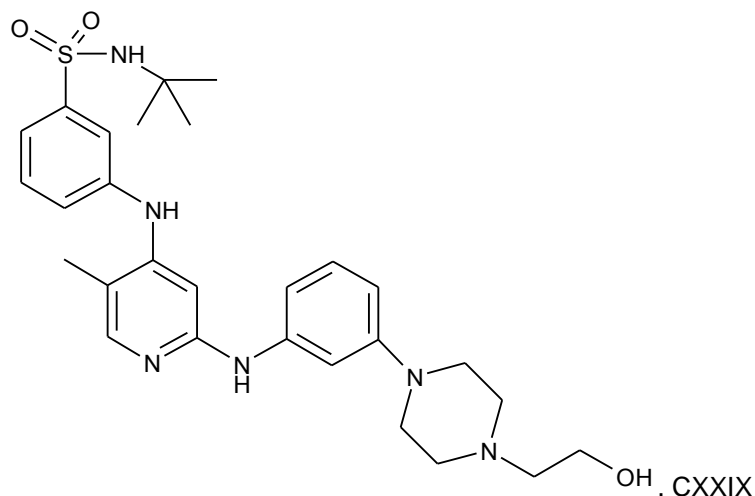
10 Суміш проміжного продукту 33 (240 мг, 0,67 ммоль), трет-бутил-4-(3-амінофеніл)піперазин-1-карбоксилату (166 мг, 0,6 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 мг, 0,06 ммоль), ксантифосу (104 мг, 0,18 ммоль) і карбонату цезію (782 мг, 2,4 ммоль) суспендували в діоксані (100 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Після цього суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в CH_2Cl_2 (10 мл) і до розчину додали

15 трифтороцтову кислоту (2 мл). Суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі, після чого до неї додали 10 % NaOH. Органічний шар відокремили, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (10 мл \times 2). Об'єднані органічні шари просушили (Na_2SO_4). Розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши

20 зазначену в заголовку сполуку (18 мг, 6 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,10 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 3,17 (br, 4H), 3,27-3,29 (m, 4H), 6,80 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,87 (br, 1H), 6,96 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,16 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,70 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,94 (br, 3H), 9,19 (br, 2H), 9,93 (s, 1H), 10,48 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 496 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

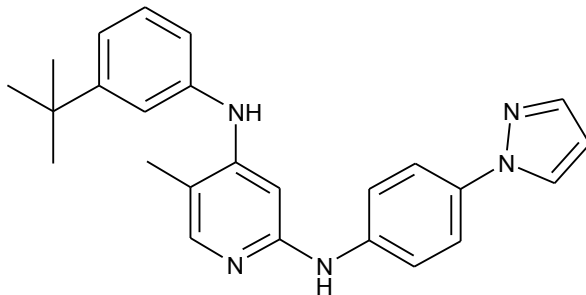
25 Приклад 188. N-Трет-бутил-3-(2-{3-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]феніламіно}-[5-метилпіримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід (сполука CXXIX):



30 Описану вище сполуку CXXVI (12 мг, 0,024 ммоль) розчинили в DMF (10 мл) і до розчину додали 2-брометанол (6,1 мг, 0,048 ммоль) і діізопропілетиламін (12 мг, 0,092 ммоль). Суміш

перемішували впродовж 48 годин при кімнатній температурі. Розчинник видалили у вакуумі, а залишок розчинили в EtOAc (20 мл). Розчин промили насиченим NaHCO_3 та сольовим розчином. Об'єднані органічні шари просушили, концентрували до 2 мл розчину і до залишку додали Et_2O (20 мл). Тверду фазу зібрали шляхом центрифугування і перетворили на її сіль HCl (7 мг, 51 %). ^1H 1,09 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 3,1-2-3,22 (m, 4H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,69-3,74 (m, 2H), 3,81 (br, 2H), 4,12 (br, 2H), 6,80 (br, 1H), 6,88 (br, 1H), 6,96 (br, 1H), 7,16 (br, 1H), 7,57 (br, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,69 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,94 (br, 3H), 9,94 (s, 1H), 10,49 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 540 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 189. N^2 -(4-(1H-піразол-1-іл)феніл)-N-[3-трет-бутилфеніл]-5-метилпіримідин-2,4-діамін (сполука CXXX):



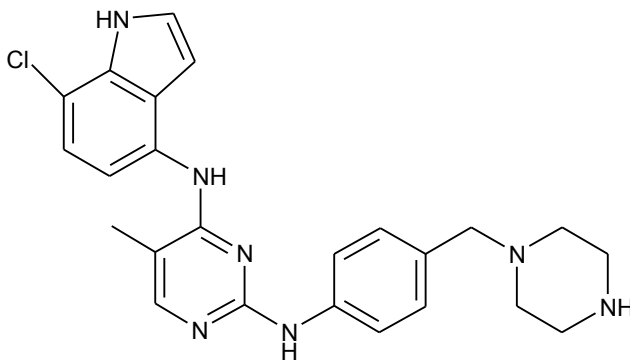
. CXXX

Суміш проміжного продукту 41 (580 мг, 2,1 ммоль) and 4-(1H-піразол-1-іл)бензоламіну (335 мг, 2,1 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (10 мл) і гріли при температурі 100 °C протягом 4 годин. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (20 мл) та нейтралізували до pH~7. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (30 мл) і органічний шар відокремили. Органічний шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (31 мг, 4 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,24 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 6,53 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,47 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,9$ Гц,

2H), 7,67 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,43 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,81 (br s, 1H), 10,67 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 399 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 190. N^4 -(7-Хлор-1H-індол-4-іл)-5-метил-N²-(4-((піперазин-1-іл)метил)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука CXXXI):



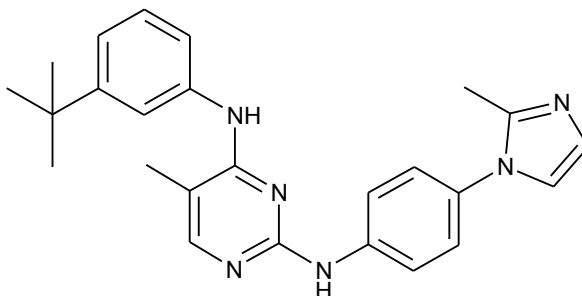
. CXXXI

Суміш проміжного продукту 40 (150 мг, 0,37 ммоль), 4-бром-7-хлор-1 H-індолу (87 мг, 0,37 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38 мг, 0,04 ммоль), ксантфосу (76 мг, 0,12 ммоль) і карбонату цезію (521 мг, 1,6 ммоль) суспендували в діоксані (50 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в CH_2Cl_2 (10 мл) і до розчину додали трифтороцтову кислоту (2 мл). Суміш перемішували впродовж 4 годин при кімнатній температурі, після чого до неї додали 10 % NaOH . Органічний шар відокремили, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (10 мл \times 2). Об'єднані органічні шари просушили (Na_2SO_4). Розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили за

допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (26 мг, 15 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,21 (s, 3H), 3,30 (br, 4H), 3,50 (br, 4H), 4,42 (br, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,42 (t, J=2,7 Гц, 1H), 7,70 (br, 4H), 8,03 (s, 1H), 9,87 (br, 1H), 9,95 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 11,64 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 448 (M+H)⁺.

Приклад 191. N⁴-(3-Трет-бутилфеніл)-5-метил-N²-(4-(2-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука CXXXII):



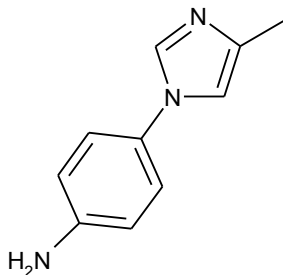
. CXXXII

Суміш проміжного продукту 41 (180 мг, 0,65 ммоль) і 4-(2-метил-1H-імідазол-1-іл)бензоламіну (113 мг, 0,65 ммоль), Pd₂(dba)₃ (55 мг, 0,06 ммоль), ксантифосу (104 мг, 0,18 ммоль) і карбонату цезію (782 мг, 2,4 ммоль) суспендували в діоксані (100 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і

фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (78 мг солі HCl, 27 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,26 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,40 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,75 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,1 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 11,26 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 413 (M+H)⁺.

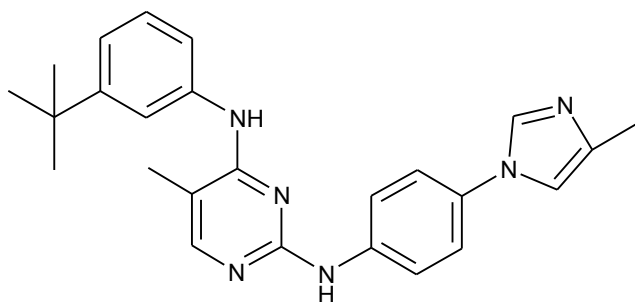
Приклад 192. 4-(4-Метил-1H-імідазол-1-іл)бензоламін (проміжний продукт 62):



. 62

До розчину 1-фтор-4-нітробензолу (1,7 г, 12 ммоль) у DMF (100 мл) додали 4-метил-1H-імідазол (0,82 г, 10 ммоль) і K₂CO₃ (11 г, 80 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в EtOAc (100 мл) і промили сольовим розчином (100 мл x 2). Органічний шар просушили і концентрували. Тверду фазу розчинили в MeOH і барботували аргonom упродовж 2 хв., після чого додали 10 % Pd-C. Гідрогенізація завершилася через 4 години. Каталізатор видалили шляхом фільтрації, а розчинник видалили у вакуумі, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку (1,5 г, 87 %), яка являла собою тверду речовину коричневого кольору.

Приклад 193. N⁴-(3-Трет-бутилфеніл)-5-метил-N²-(4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука CXXXIII):

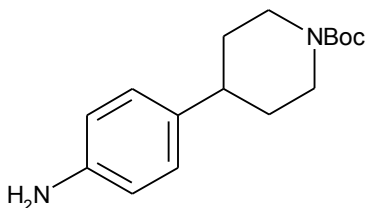


. CXXXIII

Суміш проміжного продукту 41 (318 мг, 1,15 ммоль), проміжного продукту 62 (200 мг, 1,15 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,1 ммоль), ксантифосу (180 мг, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (100 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (66 мг солі HCl , 20 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору,

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,26 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 7,30 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 9,53 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 9,72 (br s, 1H), 10,81 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 413 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

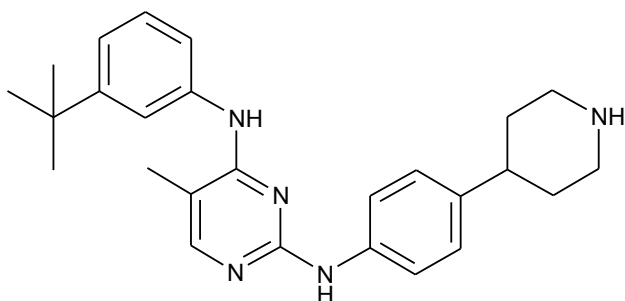
Приклад 194. Трет-бутил-4-(4-амінофеніл)піперидин-1-карбоксилат (проміжний продукт 63):



. 63

До розчину 4-(4-нітрофеніл)піперидину (412 мг, 2 ммоль) у CH_2Cl_2 (100 мл) додали ди-трет-бутилкарбонат (480 мг, 2,2 ммоль) і N, N-диметилпіридин-4-амін (50 мг, 0,4 ммоль). Суміш перемішували впродовж 20 годин при кімнатній температурі. До суміші додали насичений розчин NaHCO_3 (100 мл). Органічний шар відокремили, а водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (50 мл \times 2). Об'єднаний органічний розчин просушили і концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в MeOH і барботували аргоном упродовж 2 хв., після чого до розчину додали 10 % Pd-C . Гідрогенізація завершилася через 4 години. Каталізатор видалили шляхом фільтрації, а розчинник видалили у вакуумі, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку (460 мг, 83 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

Приклад 195. N^4 -(3-Трет-бутилфеніл)-5-метил- N^2 -(4-(піперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука CXXXIV):



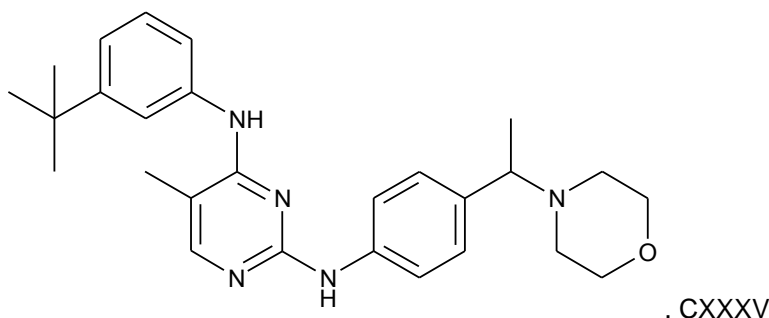
. CXXXIV

Суміш проміжного продукту 41 (170 мг, 0,6 ммоль) і проміжного продукту 63 (170 мг, 0,6 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (10 мл) і гріли при температурі 100 °C протягом 4 год. Після цього суміші дали остигнути до кімнатної температури, і під зниженим тиском видалили з неї оцтову кислоту. Залишок відібрали у воді (20 мл) та нейтралізували до pH~7. Утворений у результаті розчин екстрагували EtOAc (30 мл) і органічний шар відокремили. Далі органічний

шар промили сольовим розчином, висушили над MgSO_4 і профільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і цей сирий продукт очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (8 мг, 3 %), яка являла собою тверду речовину білого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,26 (s, 9H), 1,76-1,88 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,93-3,00 (m, 2H), 3,36-3,40 (m, 2H), 7,07 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,30-7,36 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,46 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,84 (br s, 1H), 8,92 (br s, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,45 (s, 1H). MS(ES⁺): m/z 416(M+H)⁺.

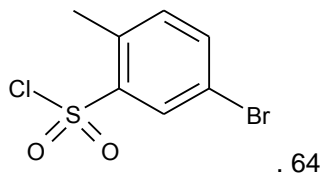
Приклад 196. N⁴-(3-Трет-бутилфеніл)-5-метил-N²-(4-(1-морфолінетил)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука CXXXV):



Суміш проміжного продукту 41 (276 мг, 1,0 ммоль) і 4-(1-морфолінетил)бензоламіну (210 мг, 1,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 мг, 0,1 ммоль), ксантофосу (180 мг, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,3 г, 4 ммоль) суспендували в діоксані (100 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 год. Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (17 мг солі HCl, 4 %), яка являла собою тверду речовину жовтого кольору.

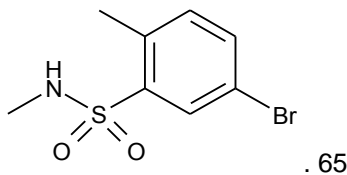
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,26 (s, 9H), 1,66 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,79 (br, 2H), 2,92 (br, 1H), 3,61-3,64 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,94-3,99 (m, 2H), 7,32 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,46-7,52 (m, 5H), 7,97 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 11,72 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 446 (M+H)⁺.

Приклад 197. 5-Бром-2-метилбензолсульфонілхлорид (проміжний продукт 64):



Бромід (1,99 г, 11,61 ммоль) інтенсивно перемішали і змішали з хлорсульфоновою кислотою (1,55 мл, 23,22 ммоль). По завершенні додавання червоний сироп, що утворився, гріли при температурі 60 °C. Через 10 хв. TLC-хроматографія показала відсутність сировинного матеріалу, і реакцію погасили виливанням суміші на лід. Продукт реакції екстрагували промиванням EtOAc (2×150 мл). Органічну фазу висушили над Na_2SO_4 , профільтрували і випарили до жовтого масла (2,2 г, 70 %).

Приклад 198. 5-Бром-2N-диметилбензолсульфонамід (проміжний продукт 65):

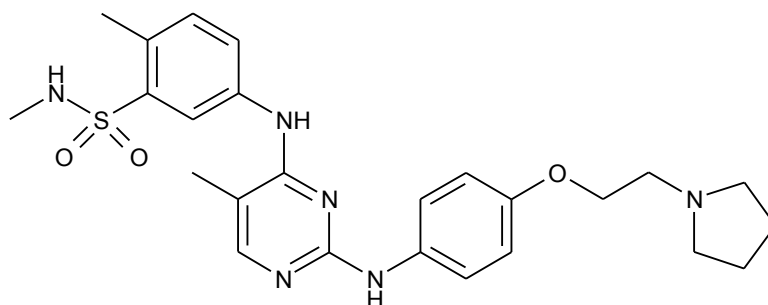


Перемішувану суспензію проміжного продукту 64 (0,43 г, 1,58 ммоль) у DCM (5 мл) змішали з 2,0 М розчином метиламіну в THF (2,4 мл, 4,8 ммоль). За 16 годин реакції розчинники видалили, а утворений залишок розбавили EtOAc (150 мл) і промили водою. Органічну фазу

висушили над Na_2SO_4 , профільтрували і випарили, отримавши продукт у вигляді твердих часток білого кольору (0,37 г, 89 %).

Приклад 199. 2N-Диметил-5-{5-метил-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука CXXXVI):

5

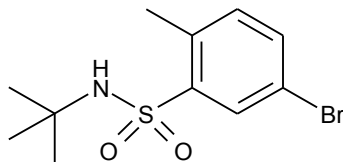


. CXXXVI

Суміш проміжного продукту 65 (0,14 г, 0,52 ммоль), проміжного продукту 38 (0,14 г, 0,43 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,040 г, 0,043 ммоль), ксантафосу (0,050 г, 0,087 ммоль) і карбонату цезію (0,43 г, 1,3 ммоль) суспендували в діоксані (10 мл), герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці та гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і прокрутили на центрифугі. Реакційну суміш декантували, і органічну фазу концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину білого кольору (0,052 г, 24 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,66-1,70 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,43 (d, $J=4,9$ Гц, 3H), 2,5 (br s, 4H), 2,78, (t, $J=5,7$ Гц), 4,00 (t, $J=5,9$ Гц), 6,79 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,42 (q, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,97 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,07-8,09 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 497 (M+H)⁺.

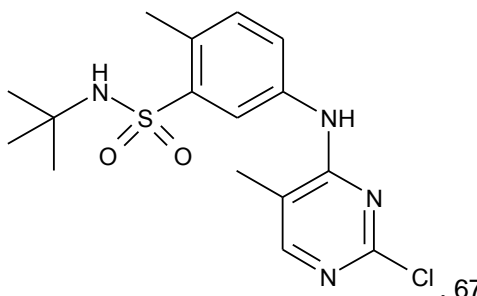
Приклад 200. 5-Бром-N-трет-бутил-2-метилбензолсульфонамід (проміжний продукт 66):



. 66

Перемішувану суспензію проміжного продукту 64 (1,22 г, 4,5 ммоль) у DCM (25 мл) змішали з трет-бутиламіном 1,4 мл, 13,6 ммоль). За 16 годин реакції розчинники видалили, і утворені в результаті тверді тіла розтерли в порошок з водою. Отриману тверду речовину піддали сушці під вакуумом протягом ночі (1,3 г, 94 %).

Приклад 201. N-Трет-бутил-5-(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіно)-2-метилбензолсульфонамід (проміжний продукт 67):

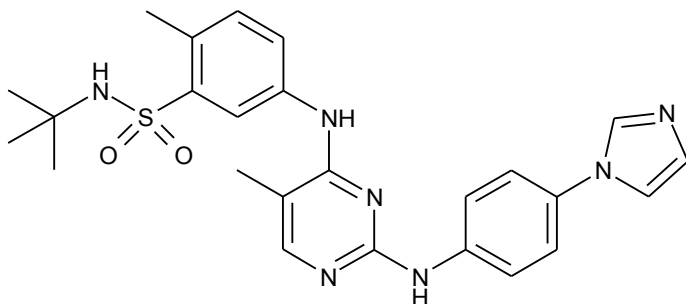


. 67

Суміш проміжного продукту 66 (0,90 г, 2,96 ммоль), 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,33 г, 2,28 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,21 г, 0,23 ммоль), ксантафосу (0,264 г, 0,46 ммоль) і карбонату цезію (2,2 г, 6,8 ммоль) суспендували в діоксані (15 мл), герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці та гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом

15 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і прокрутили на центрифугі. Реакційну суміш декантували і органічну фазу концентрували у вакуумі. Залишок очистили на колонці з силікагелем, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину білого кольору (0,12 г, 14 %).

5 Приклад 202 N-Трет-бутил-5-[2-(4-імідазол-1-іл-феніламіно)-5-метилпіримідин-4-іламіно]-2-метилбензолсульфонамід (сполука CXXXVII):

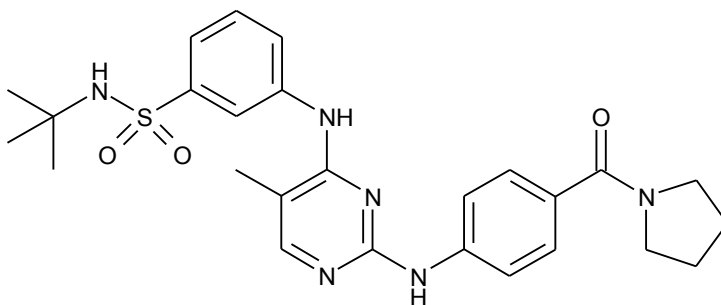


. CXXXVII

10 Суміш проміжного продукту 67 (0,113 г, 0,31 ммоль), 4-імідазол-1-іл-феніламіну (0,059 г, 0,37 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,028 г, 0,03 ммоль), ксантифосу (0,036 г, 0,06 ммоль) і карбонату цезію (0,3 г, 0,92 ммоль) суспендували в діоксані (6 мл), герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці та гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °С протягом 15 хв. Реакційну суміш декантували й органічну фазу концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину білого кольору (0,052 г, 24 %).

15 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,11 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,07 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,12 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,16 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 492(M+H)⁺.

20 Приклад 203. N-Трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(піролідин-1-карбоніл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука CXXXVIII):

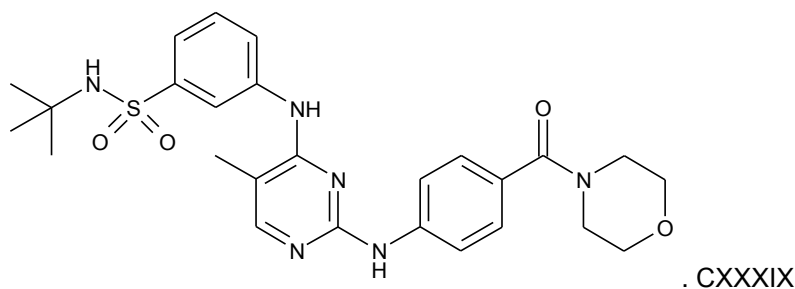


. CXXXVIII

25 Суміш проміжного продукту 33 (0,11 г, 0,32 ммоль), (4-амінофеніл)піролідин-1-іл-метанону (0,072 г, 0,38 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,029 г, 0,032 ммоль), ксантифосу (0,037 г, 0,063 ммоль) і карбонату цезію (0,3 г, 0,95 ммоль) суспендували в діоксані (6 мл), герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці та гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °С протягом 15 хв. Реакційну суміш декантували, й органічну фазу концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину білого кольору (0,040 г, 25 %).

30 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,11 (s, 9H), 1,8 (br s, 4H), 2,14 (s, 3H), 3,44 (t, $J=6,6$ Гц, 4H), 7,38 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,70 (d, $J=9,8$ Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,08-8,10 (m, 2H), 8,60 (br s, 1H), 9,24 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 509.

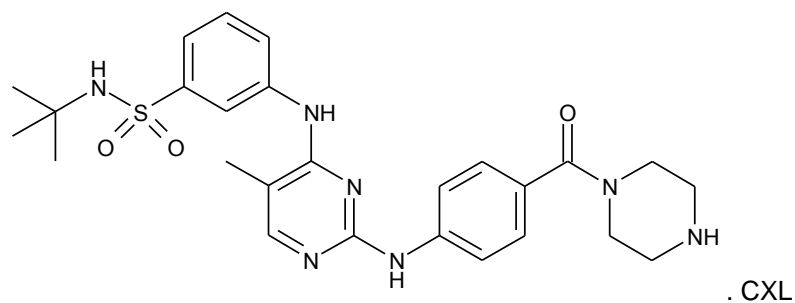
35 Приклад 204. N-Трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(морфолін-4-карбоніл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука CXXXIX):



Суміш проміжного продукту 33 (0,13 г, 0,37 ммоль), (4-амінофеніл)-морфолін-4-іл-метанон (0,092 г, 0,45 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,034 г, 0,037 ммоль), ксантафосу (0,043 г, 0,075 ммоль) і карбонату цезію (0,37 г, 1,1 ммоль) суспендували в діоксані (6 мл), герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці та гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 15 хв. Реакційну суміш декантували і органічну фазу концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину білого кольору (0,065 г, 33 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,11 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 3,49 (br s, 4H), 3,59 (br s, 4H), 5,75 (s, 1H), 7,25 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,71 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,06-8,08 (m, 2H), 8,65 (br s, 1H), 9,26 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 525(M+H)⁺.

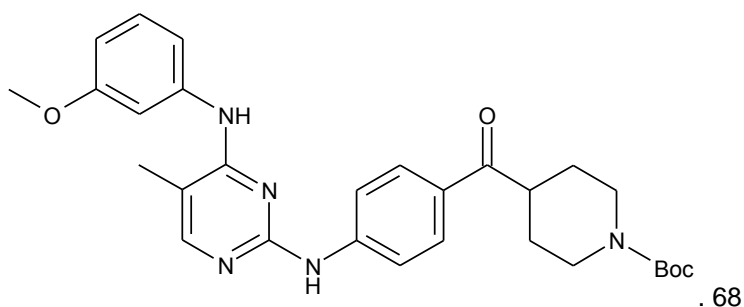
Приклад 205. N-Трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(піперазин-1-карбоніл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід (сполука CXL):



Суміш проміжного продукту 33 (0,12 г, 0,33 ммоль), трет-бутилового естеру 4-(4-амінобензоїл)піперазин-1-карбонової кислоти (0,12 г, 0,45 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,030 г, 0,037 ммоль), ксантафосу (0,038 г, 0,075 ммоль) і карбонату цезію (0,33 г, 1,1 ммоль) суспендували в діоксані (6 мл), герметично закрили у мікрохвильовій реакційній пробірці та гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 15 хв. Реакційну суміш декантували, й органічну фазу концентрували у вакуумі. Залишок очистили методом силікагель-хроматографії (25 %-100 % EtOAc в гексані). Далі продукт піддали обробці 20 мл 20 % TFA розчину у DCM. Після цього розчинники видалили шляхом роторного випарювання. Матеріал, що залишився, очистили шляхом HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину білого кольору (0,045 г, 26 %).

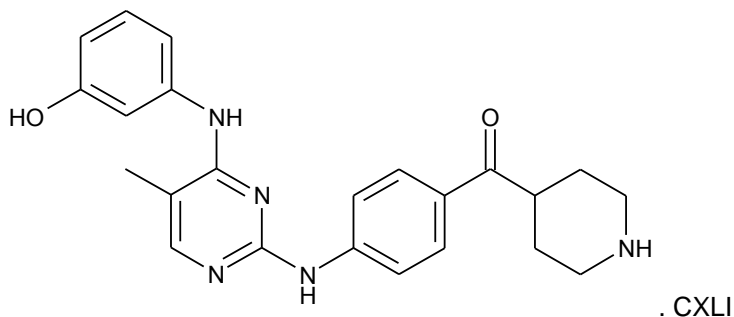
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,11 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 2,82 (br s, 4H), 3,48 (br s, 4H), 7,24 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,71 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,06-8,08 (m, 2H), 8,65 (br s, 1H), 9,25 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 524 (M+H)⁺.

Приклад 206. Трет-бутил-4-(4-(4-(3-метоксифеніламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно)фенокси)піперидин-1-карбоксилат (проміжний продукт 68):



Суміш 1-бром-3-метоксибензолу (69,5 мкл, 0,56 ммоль), проміжного продукту 42 (205 мг, 0,51 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 мг, 0,03 ммоль), ксантифосу (33 мг, 0,06 ммоль) і карбонату цезію (359 мг, 1,10 ммоль) в діоксані (3 мл) гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, профільтрували, і фільтрат промили DCM і MeOH. Об'єднані рідини концентрували у вакуумі та очистили шляхом флеш-хроматографії з градієнтом (0-100 % етилацетату в гексані), одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину бежевого кольору (215 мг, 83 %).

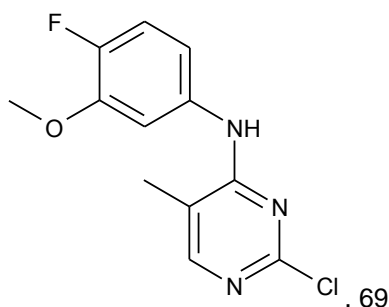
Приклад 207. 3-(2-(4-(Піперидин-4-ілокси)феніламіно)-5-метилпіримідин-4-іламіно)фенол (сполука CXLI):



До суміші проміжного продукту 68 (215 мг, 0,42 ммоль) у DCM (4 мл) додали BBr_3 (120 mL, 1,27 ммоль) і все це перемішували при кімнатній температурі протягом 64 год. Реакцію погасили додаванням MeOH і суміш концентрували у вакуумі. Залишок очистили шляхом препаративної HPLC-хроматографії і зібрані фракції концентрували у вакуумі, одержавши в результаті зазначену в заголовку сіль трифтороцтової кислоти (116 мг, 56 %). Сіль трифтороцтової кислоти відібрали у MeOH і перепустили крізь картридж SPE PL- HCO_3 MP-Resin, концентрували у вакуумі, розтерли в порошок з етером і профільтрували, отримавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину білого кольору (31 мг, 69 % відновлення).

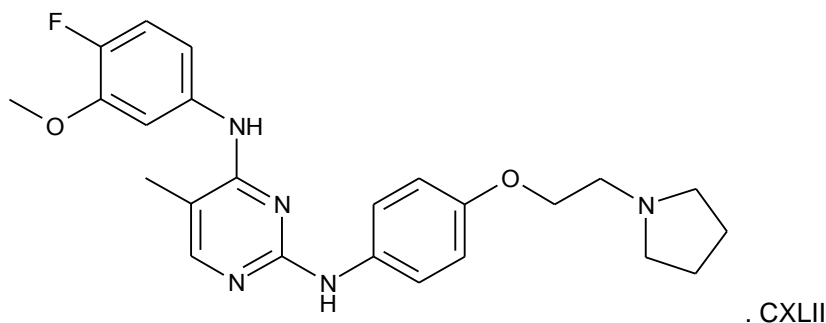
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,51-1,60 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,70-2,78 (m, 2H), 3,02-3,09 (m, 2H), 4,28-4,36 (m, 1H), 6,48 (dd, $J=8,1, 2,2$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,16 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,27 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 392 (M+H)⁺.

Приклад 208. (2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іл)(4-фтор-3-метоксифеніл)амін (проміжний продукт 69):



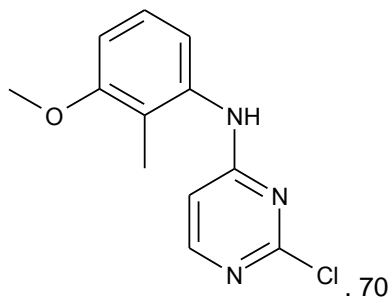
Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (1,2 г, 8,1 ммоль), 4-бром-1-фтор-2-метоксибензолу (1,8 г, 8,9 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,74 г, 0,81 ммоль), ксантифосу (0,93 г, 1,6 ммоль) і карбонату цезію (7,88 г, 24,2 ммоль) суспендували в діоксані (60 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 5 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і розбавили DCM (30 мл). Далі суміш профільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, одержавши зазначену в заголовку сполуку (0,3 г, 14 %), яка являла собою тверду речовину бежевого кольору.

Приклад 209. N^4 -(4-Фтор-3-метоксифеніл)-5-метил- N^2 -[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука CXLII):



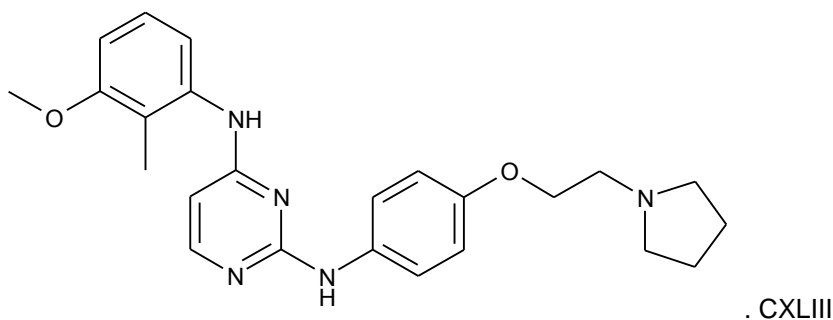
Суміш проміжного продукту 69 (0,1 г, 0,37 ммоль) і 4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніламіну (0,16 г, 0,75 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (10 мл) і гріли при температурі 110 °C протягом 16 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (0,03 г, 17 %) у вигляді твердих часток зеленого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,88 (br s, 2H), 2,0 (br s, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,08 (br s, 2H), 3,55 (br s, 4H), 3,7 (s, 3H), 4,32 (br s, 2H), 6,9 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,13 (br s, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 10,48 (br s, 1H), 10,92 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 438 (M+H)⁺.

Приклад 210. (2-Хлорпіримідин-4-іл)(3-метокси-2-метилфеніл)амін (проміжний продукт 70):



Суміш 3-метокси-2-метилфеніламіну (0,68 г, 5 ммоль) і 2,4-дихлорпіримідину (0,74 г, 5 ммоль) суспендували в етиловому спирті (10 мл) і перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 год. Після цього реакційну суміш розбавили DCM (50 мл), профільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очистили на хроматографічній колонці з силікагелем, одержавши зазначену в заголовку сполуку (0,085 г, 7 %) у вигляді твердих часток жовтого кольору.

Приклад 211. N⁴-(3-Метокси-2-метилфеніл)-N²-[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука CXLIII):

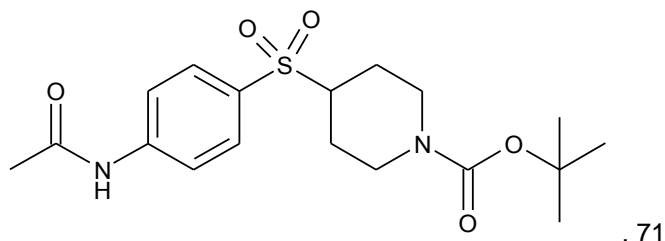


Суміш проміжного продукту 70 (0,08 г, 0,32 ммоль) і 4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніламіну (0,13 г, 0,64 ммоль) суспендували в оцтовій кислоті (10 мл) і гріли при температурі 80 °C протягом 16 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку (0,03 г, 17 %) у вигляді твердих часток сірого кольору.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,89 (br s, 2H), 2,0 (br s, 4H), 3,08 (br s, 2H), 3,4 (br s, 4H), 3,54 (br s, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,31 (br s, 2H), 6,86 (br s, 2H), 6,97 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,26 (t, J=8,1 Гц, 1H),

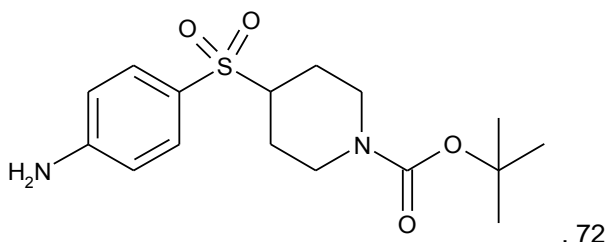
7,34 (br s, 2H), 7,89 (s, 1H), 9,73 (br s, 1H), 10,62 (br s, 2H), 11,01 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 420 (M+H)⁺.

Приклад 212. Трет-бутиловий естер 4-(4-ацетиламінобензолсульфоніл)піперидин-1-карбонової кислоти (проміжний продукт 71):



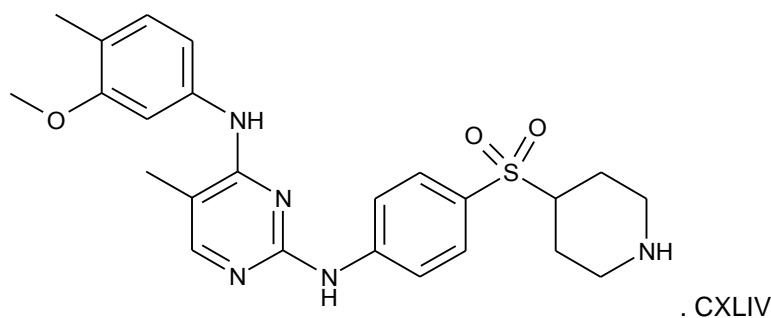
Суміш трет-бутилового естеру 4-(4-бром-бензолсульфоніл)піперидин-1-карбонової кислоти (4 г, 9,92 ммоль), ацетаміду (0,88 г, 14,9 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,46 г, 0,49 ммоль), ксантифосу (0,56 г, 0,99 ммоль) і карбонату цезію (9,7 г, 29,8 ммоль) суспендували в діоксані (60 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 4 годин. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і вилили на лід. Утворені тверді частки жовтого кольору зібрали шляхом фільтрації і просушили. Сирий продукт очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину бежевого кольору (3,12 г, 82 %).

Приклад 213. Трет-бутиловий естер 4-(4-амінобензолсульфоніл)піперидин-1-карбонової кислоти (проміжний продукт 72):



Суспензію проміжного продукту 71 (2,6 г, 6,7 ммоль) розбавили 60 мл луку Клайзена (Claisen) (88 г KOH, розчинений у 63 мл H₂O і розбавлений MeOH до 250 мл) і гріли при температурі 90 °С. За 2 години реакційну суміш видалили із нагрівного приладу, охолодили до кімнатної температури і розбавили водою (50 мл). Тверді частки сірого кольору зібрали шляхом усмоктувальної фільтрації, промили водою і висушили протягом ночі (2,2 г, 97 %).

Приклад 214. N⁴-(4-Хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N²-[4-(піперидин-4-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука CXLIV):

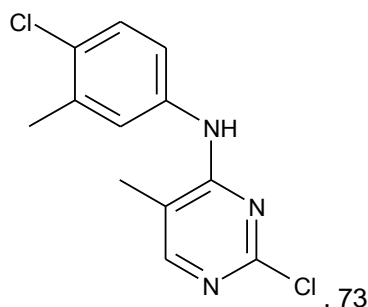


Суміш проміжного продукту 31 (0,14 г, 0,51 ммоль), проміжного продукту 72 (0,19 г, 0,56 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,046 г, 0,051 ммоль), ксантифосу (0,59 г, 0,1 ммоль) і карбонату цезію (0,5 г, 1,52 ммоль) суспендували в діоксані (8 мл) і гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °С протягом 15 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і прокрутили на центрифугі. Розчинники декантували та піддали випарюванню. Залишок, що утворився, очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, одержавши N-захиснений попередник зазначеної в заголовку сполуки. Ці тверді частки змішали з 20 % TFA у

розчині DCM і суміш одразу піддали випарюванню. Залишок розчинили в мінімальній кількості EtOAc і до розчину по краплях додали з надлишком діетиловий етер. Отриманий у результаті порошок світло-жовтого кольору зібрали шляхом фільтрації і просушили (0,16 г, 55 %).

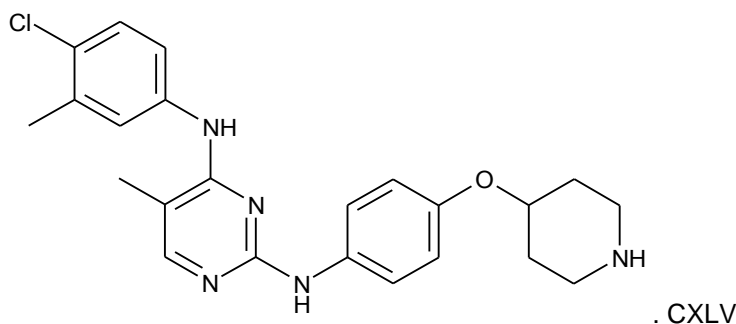
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,61-1,69 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,86 (q, J=12 Гц, 2H), 3,35 (d, J=12,6 Гц, 2H), 3,64 (tt, J=11,7 Гц, J=3,8 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 7,34 (dd, J=8,7 Гц, J=2,0 Гц, 1H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,6 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,91 (d, J=8,9 Гц, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H), 8,6-8,63 (m, 1H), 8,89 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 488 (M+H)⁺.

Приклад 215. (4-Хлор-3-метилфеніл)(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)амін (проміжний продукт 73):



Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,34 г, 2,34 ммоль), 4-бром-1-хлор-2-метилбензолу (0,58 г, 2,8 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,21 г, 0,23 ммоль), ксантифосу (0,47 г, 0,47 ммоль) і карбонату цезію (2,3 г, 7 ммоль) суспендували в діоксані (9 мл) і гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і прокрутили на центрифугі. Розчинники декантували та піддали випарюванню. Залишок, що утворився, очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток жовтого кольору (0,24 г, 38 %).

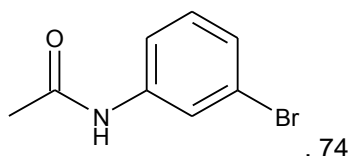
Приклад 216. N⁴-(4-Хлор-3-метилфеніл)-5-метил-N²-[4-(піперидин-4-ілокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука CXLV):



Суміш проміжного продукту 73 (0,071 г, 0,27 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(4-амінофеноксипіперидин-1-карбонової кислоти (0,1 г, 0,35 ммоль) розбавили HOAc (5 мл) і гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 150 °C протягом 15 хв. Після цього розчинники видалили, а залишок, що утворився, очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Після відокремлення отримали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,025 г, 22 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,76-1,83 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,10 (br s, 2H), 3,16 (br s, 2H), 4,58-4,61 (m, 1H), 6,93 (d, J=9 Гц, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 9,38 (br s, 1H), 10,0 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 424 (M+H)⁺.

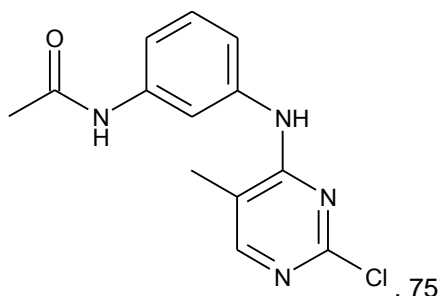
Приклад 217. N-(3-Бромфеніл)ацетамід (проміжний продукт 74):



Розчин 3-бромфеніламіну (1,04 г, 6 ммоль) змішали з DIEA (2,3 мл, 13,3 ммоль) та охолодили до 0 °С. До розчину за допомогою шприца по краплях додали ацетилхлорид (0,47

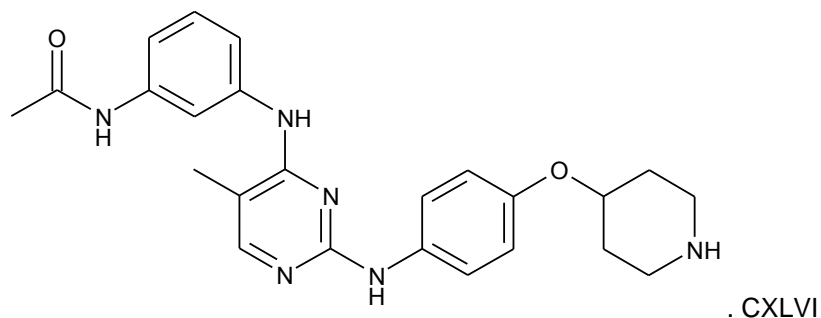
мл, 6,7 ммоль). Реакційній суміші дали відігрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Після цього суміш вилили на воду та один раз промили. Органічну фазу випарили, отримавши тверді частки бежевого кольору (1,25 г, 98 %).

Приклад 218. N-[3-(2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іламіно)феніл]ацетамід (проміжний продукт 75):



Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламін (0,71 г, 4,9 ммоль), проміжного продукту 74 (1,25 г, 5,9 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,45 г, 0,49 ммоль), ксантафосу (0,57 г, 0,98 ммоль) і карбонату цезію (4,8 г, 14,7 ммоль) суспендували в діоксані (40 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 18 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, профільтрували і розчинники випарили. Залишок, що утворився, очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,44, 32 %).

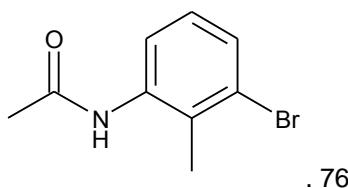
Приклад 219. N-(3-{5-Метил-2-[4-(піперидин-4-ілокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}феніл)ацетамід (сполука CXLVI):



Суміш проміжного продукту 75 (0,074 г, 0,27 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(4-амінофенокси)піперидин-1-карбонової кислоти (0,1 г, 0,35 ммоль) розбавили HOAc (5 мл) і гріли мікрохвильовим опромінюванням при температурі 150 °С протягом 15 хв. Після цього розчинники видалили, а залишок, що утворився, очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Після відокремлення отримали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,072 г, 62 %).

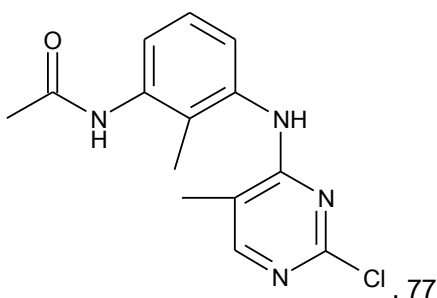
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,74-1,81 (m, 2H), 2,03-2,07 (m, 5H), 2,15 (s, 3H), 3,09 (br s, 2H), 3,24 (br s, 2H), 4,54-4,57 (m, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,29-7,39 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 9,67 (s, 1H), 10,0 (br s, 1H), 10,2 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 433 (M+H)⁺.

Приклад 220. N-(3-Бром-2-метилфеніл)ацетамід (проміжний продукт 76):



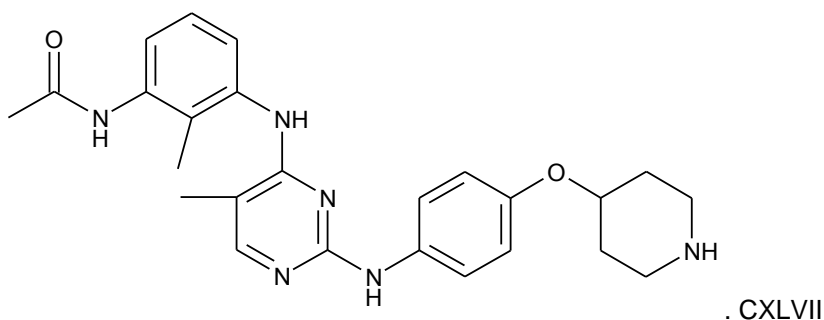
Розчин 3-бром-2-метилфеніламіну (4,1 г, 21,9 ммоль) змішали з DIEA (8,4 мл, 48 ммоль) та охолодили до 0 °С. За допомогою шприца по краплях додали ацетилхлорид (1,7 мл, 24,1 ммоль). Реакційній суміші дали відігрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Після цього суміш вилили на воду та один раз промили. Органічну фазу піддали випарюванню, в результаті чого залишилися тверді частки не цілком білого кольору. Після розтирання цього матеріалу в порошок з гексаном отримали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (4,4 г, 89 %).

Приклад 221. N-[3-(2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іламіно)-2-метил-феніл]ацетамід (проміжний продукт 77):



Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,86 г, 5,9 ммоль), проміжного продукту 76 (1,6 г, 7,1 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,55 г, 0,59 ммоль), ксантафосу (0,69 г, 1,2 ммоль) і карбонату цезію (5,8 г, 17,8 ммоль) суспендували в діоксані (40 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 16 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, профільтрували і розчинники випарили. Залишок, що утворився, очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,56 г, 32 %).

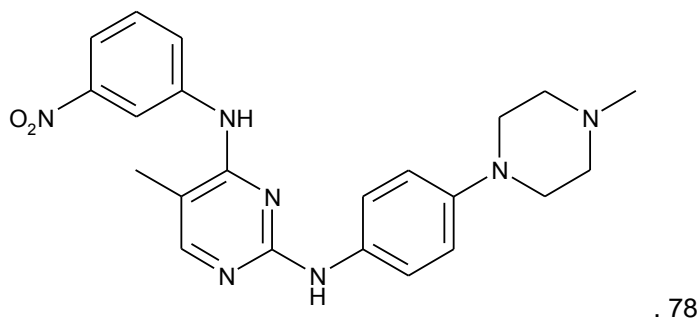
Приклад 222. N-(2-Метил-3-{5-метил-2-[4-(піперидин-4-ілокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}феніл)ацетамід (сполука CXLVII):



Суміш проміжного продукту 77 (0,15 г, 0,5 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(4-амінофенокси)піперидин-1-карбонової кислоти (0,19 г, 0,65 ммоль) розбавили HOAc (5 мл) і гріли мікрохвильовим опромінюванням при температурі 150 °С протягом 15 хв. Після цього розчинники видалили, а залишок, що утворився, очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Після відокремлення отримали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,091 г, 41 %).

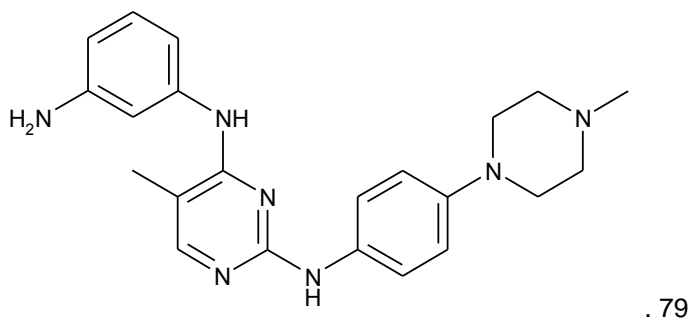
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,71-1,78 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 8H), 2,16 (s, 3H), 3,09 (br s, 2H), 3,24 (br s, 2H), 4,50-4,52 (m, 1H), 6,77 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,09-7,15 (m, 3H), 7,27 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 10,34 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 447 (M+H)⁺.

Приклад 223. 5-Метил-N²-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N⁴-(3-нітрофеніл)піримідин-2,4-діамін (проміжний продукт 78):



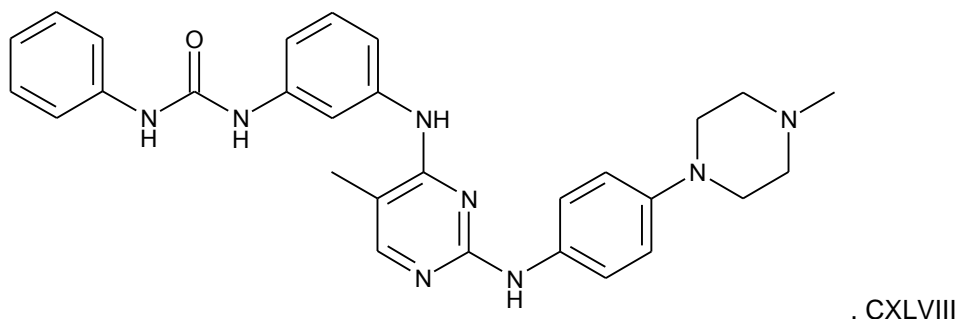
Суміш 1-бром-3-нітробензолу (0,77 г, 3,8 ммоль), проміжного продукту 32 (0,95 г, 3,2 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,29 г, 0,32 ммоль), ксантифосу (0,37 г, 0,64 ммоль) і карбонату цезію (3,1 г, 9,6 ммоль) суспендували в діоксані (40 мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 16 год. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, профільтрували і розчинники випарили. Залишок, що утворився, очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,53 г, 40 %).

Приклад 224. N⁴-(3-Амінофеніл)-5-метил-N²-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]піримідин-2,4-діамін (проміжний продукт 79):



Суспензію проміжного продукту 78 (0,23 г, 0,54 ммоль) у MeOH (25 мл) продули аргоном і змішали з Pd/C 10 % (мас.) (0,18 г). Нормальну атмосферу реакційної суміші замінили на водень і перемішували протягом 4 год. Після цього балонний водень видалили, реакційну суміш продули аргоном, а потім профільтрували через целіт. Розчинники випарили, залишивши тверді частки блідо-коричневого кольору (0,17 г, 83 %).

Приклад 225. 1-(3-{5-Метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}феніл)-3-фенілсечовина (сполука CXLVIII):

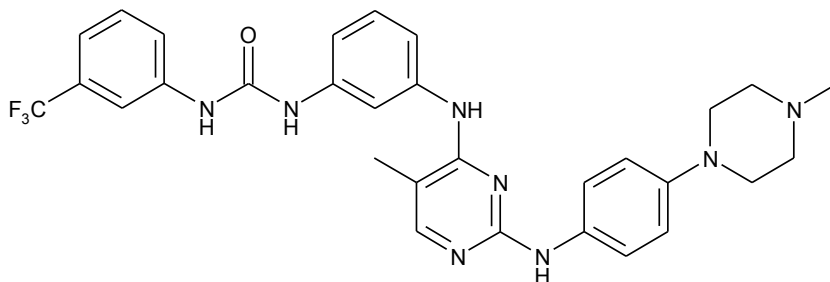


Суспензію проміжного продукту 79 (0,17 г, 0,45 ммоль) у DCM (10 мл) змішали з фенілізоціанатом (0,058 мл, 0,54 ммоль) і перемішували протягом 1 години. Після цього із реакційної суміші видалили розчинники, а залишок, що утворився, очистили шляхом HPLC-

хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,075 г, 33 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,09 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,30-2,32 (m, 4H), 2,92-2,94 (m, 4H), 6,74 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,19-7,28 (m, 5H), 7,45 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,53 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,73 (br s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,78 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 509 (M+H)⁺.

Приклад 226. 1-(3-{5-Метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}феніл)-3-(3-трифторметилфеніл)сечовина (сполука CXLIX):

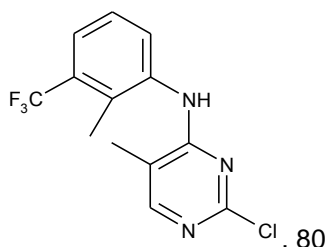


. CXLIX

Суспензію проміжного продукту 79 (0,1 г, 0,26 ммоль) у DCM (8 мл) змішали з 1-ізоціанат-3-трифторметилбензолом (0,043 мл, 0,31 ммоль) і перемішували протягом 1 години. Після цього із реакційної суміші видалили розчинники, а залишок, що утворився, очистили шляхом HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,039 г, 26 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 2,16 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,86 (br s, 2H), 3,08 (br s, 2H), 3,42 (br s, 2H), 3,69 (br s, 2H), 6,88 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,20 (br s, 1H), 7,29-7,33 (m, 5H), 7,52 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,71 (br s, 1H), 10,1 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 577 (M+H)⁺.

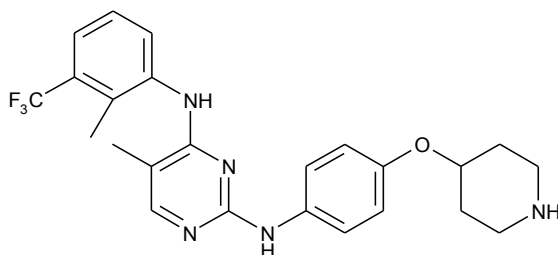
Приклад 227. (2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іл)(2-метил-3-трифторметилфеніл)амін (проміжний продукт 80):



. 80

Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,18 г, 5,9 ммоль), 1-бром-2-метил-3-трифторметилбензолу (0,33 г, 1,4 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,12 г, 0,13 ммоль), ксантифосу (0,15 г, 0,25 ммоль) і карбонату цезію (1,23 г, 3,8 ммоль) суспендували в діоксані (8 мл) і гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 18 хв. Після цього реакційну посудину прокрутили на центрифугі і декантували. Розчинники випарили, а утворений осад очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,095 г, 25 %).

Приклад 228. 5-Метил-N⁴-(2-метил-3-трифторметилфеніл)-N²-[4-(піперидин-4-ілокси)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука CL):

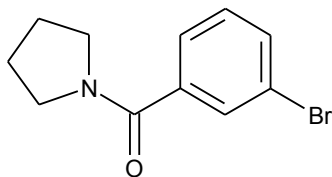


. CL

Суміш проміжного продукту 80 (0,058 г, 0,2 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(4-амінофенокси)піперидин-1-карбонової кислоти (0,073 г, 0,25 ммоль) розбавили HOAc (5 мл) і гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 150 °C протягом 15 хв. Після цього розчинники видалили, а залишок, що утворився, очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Після відокремлення отримали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,025 г, 30 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,71-1,78 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,08 (br s, 2H), 3,22 (br s, 2H), 4,50-4,52 (m, 1H), 6,70 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,10 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,54 (t, J=7,8, 1H), 7,62 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 9,88 (s, 1H), 10,34 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 458 (M+H)⁺.

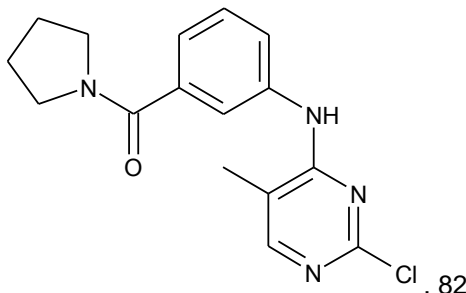
Приклад 229. (3-Бромфеніл)піролідин-1-іл-метанон (проміжний продукт 81):



. 81

Розчин 3-бромбензоїлхлориду (2,7 г, 12 ммоль) у DCM (40 мл) охолодили до 0 °C і змішали з піролідином (3 мл, 36,8 ммоль). Реакційній суміші дали відігрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин. Після цього суміш вилили у воду та один раз промили. Органічну фазу промили сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, профільтрували і випарили, отримавши масло бурштинового кольору (3,1 г, 100 %).

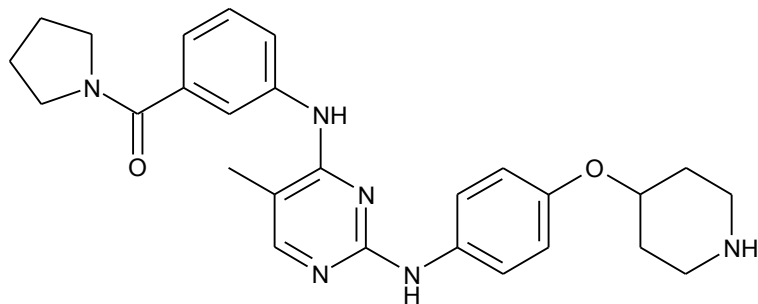
Приклад 230. [3-(2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іламіно)феніл]піролідин-1-ілметанон (проміжний продукт 82):



. 82

Суміш 2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіну (0,22 г, 1,5 ммоль), проміжного продукту 81 (0,46 г, 1,8 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,14 г, 0,15 ммоль), ксантифосу (0,17 г, 0,3 ммоль) і карбонату цезію (1,5 г, 4,5 ммоль) суспендували в діоксані (8 мл) і гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 18 хв. Після цього реакційну посудину прокрутили на центрифугі і декантували. Розчинники випарили, і утворений осад очистили за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,25 г, 53 %).

Приклад 231. (3-{5-Метил-2-[4-(піперидин-4-ілокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}феніл)піролідин-1-іл-метанон (сполука CLI):

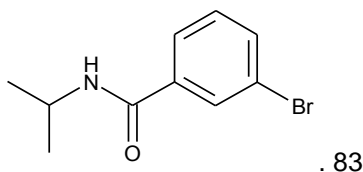


. CLI

Суміш проміжного продукту 82 (0,1 г, 0,32 ммоль) і трет-бутилового естеру 4-(4-амінофенокси)піперидин-1-карбонової кислоти (0,12 г, 0,41 ммоль) розбавили HOAc (6 мл) і гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 150 °C протягом 15 хв. Після цього розчинники видалили, а залишок, що утворився, очистили за допомогою HPLC-хроматографії. Після відокремлення отримали зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,005 г, 3 %).

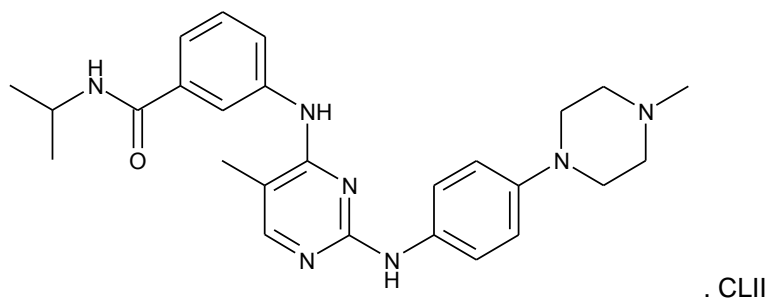
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,74-1,81 (m, 4H), 1,83-1,88 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,25 (br s, 2H), 3,34 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,46 (t, J=6,9 Гц, 2H), 4,45-4,59 (m, 1H), 6,91 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,32 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,36 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,8, 1H), 7,67 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,56 (br s, 1H), 9,64 (br s, 1H), 10,21 (br s, 1H). MS (ES⁺): m/z 473 (M+H)⁺.

Приклад 232. 3-Бром-N-ізопропілбензамід (проміжний продукт 83):



Розчин 3-бромбензоїлхлориду (0,83 г, 3,8 ммоль) у DCM (40 мл) охолодили до 0 °C і змішали з ізопропіламіном (0,96 мл, 11,32 ммоль). Реакційній суміші дали відігрітися до кімнатної температури і перемішували впродовж 24 годин. Після цього суміш вилили у воду та один раз промили. Органічну фазу промили сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, профільтрували і випарили, отримавши продукт у вигляді твердих часток білого кольору (0,6 г, 66 %).

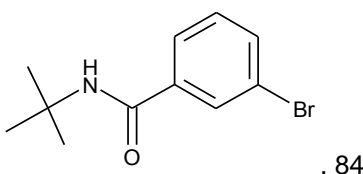
Приклад 233. N-Ізопропіл-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно]бензамід (сполука CLII):



Суміш проміжного продукту 32 (0,1 г, 0,34 ммоль), проміжного продукту 83 (0,13 г, 0,54 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,031 г, 0,034 ммоль), ксантифосу (0,039 г, 0,067 ммоль) і карбонату цезію (0,33 г, 1 ммоль) суспендували в діоксані (8 мл) і гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після цього реакційну посудину прокрутили на центрифугі і декантували. Розчинники випарили, і утворений осад очистили шляхом HPLC-хроматографії, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,011 г, 7 %).

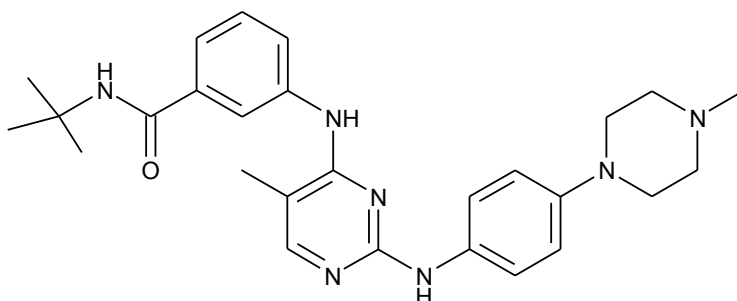
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,14 (d, J=6,7 Гц, 6H), 2,16 (s, 4H), 2,87 (s, 4H), 3,10 (br s, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,30-7,32 (m, 2H), 7,45 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,69-7,70 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,7 Гц, 1H), 9,70 (br s, 1H), 9,94 (br s, 1H), 10,2 (br s, 1H). MS(ES⁺): m/z 460 (M+H)⁺.

Приклад 234. 3-Бром-N-трет-бутилбензамід (проміжний продукт 84):



Розчин 3-бромбензоїлхлориду (0,83 г, 3,8 ммоль) у DCM (10 мл) охолодили до 0 °С і змішали з трет-бутиламіном (1,2 мл, 11,3 ммоль). Реакційній суміші дали відігрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин. Після цього суміш вилили у воду та один раз промили. Органічну фазу промили сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, профільтрували і випарили, отримавши масло бурштинового кольору (0,9 г, 94 %).

Приклад 235. N-Трет-бутил-3-(5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]піримідин-4-іламіно)бензамід (сполука CLIII):

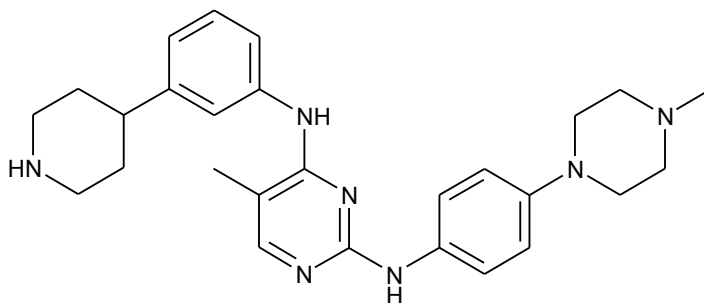


. CLIII

Суміш проміжного продукту 32 (0,1 г, 0,34 ммоль), проміжного продукту 84 (0,1 г, 0,4 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,031 г, 0,034 ммоль), ксантафосу (0,039 г, 0,067 ммоль) і карбонату цезію (0,33 г, 1 ммоль) суспендували в діоксані (8 мл) і гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °С протягом 15 хв. Після цього реакційну посудину прокрутили на центрифугі і декантували. Розчинники випарили, і утворений осад очистили шляхом HPLC-хроматографії, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,055 г, 35 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,36 (s, 9H), 2,09 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,43 (t, $J=2,8$ Гц, 4H), 3,00 (t, $J=2,8$ Гц, 4H), 6,74 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,35 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44-7,48 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,88-7,92 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 474 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 236. 5-Метил-N²-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]-N⁴-(3-піперидин-4-іл-феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука CLIV):

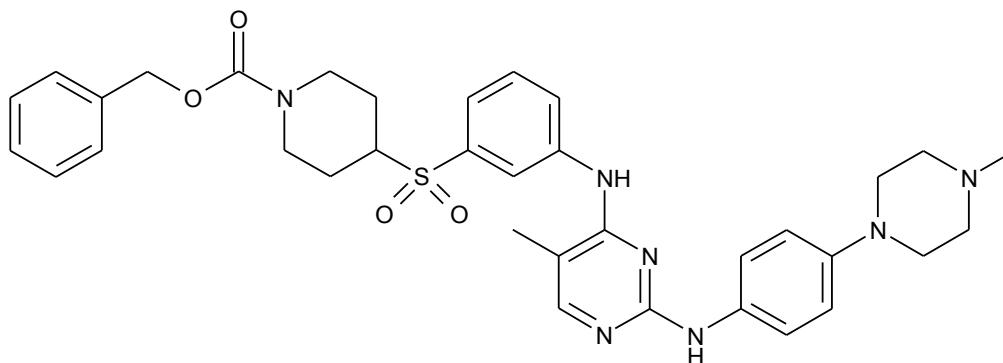


. CLIV

Суміш проміжного продукту 32 (0,08 г, 0,27 ммоль), 4-(3-бромфеніл)піперидину (0,084 г, 0,35 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,025 г, 0,027 ммоль), ксантафосу (0,031 г, 0,054 ммоль) і карбонату цезію (0,26 г, 0,81 ммоль) суспендували в діоксані (8 мл) і гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °С протягом 15 хв. Після цього реакційну посудину прокрутили на центрифугі і декантували. Розчинники випарили, і утворений осад очистили шляхом HPLC-хроматографії, одержавши в результаті зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердих часток білого кольору (0,007 г, 6 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,74-1,79 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,43 (t, $J=2,8$ Гц, 4H), 3,00 (t, $J=2,8$ Гц, 4H), 6,76 (d, $J=9,1$ Гц, 2H), 6,90 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,24 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,68 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 458 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

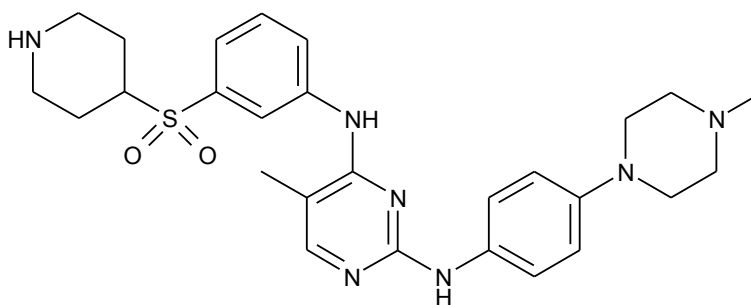
Приклад 237. Бензиловий естер 4-(3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфоніл)піперидин-1-карбонової кислоти (проміжний продукт 85):



. 85

Суміш проміжного продукту 32 (0,17 г, 0,58 ммоль), бензилового естеру 4-(3-бромбензолсульфоніл)піперидин-1-карбонової кислоти (0,28 г, 0,64 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,053 г, 0,058 ммоль), ксантафосу (0,067 г, 0,12 ммоль) і карбонату цезію (0,57 г, 1,74 ммоль) суспендували в діоксані (8 мл) і гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 15 хв. Після цього реакційну посудину прокрутили на центрифугі і декантували на лід. Тверді частки жовтого кольору, що залишилися, зібрали, висушили і використовували без подальшої очистки (0,4 г, 100 %).

Приклад 238. 5-Метил- N^2 -[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]- N^4 -[3-(піперидин-4-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамін (сполука CLV):

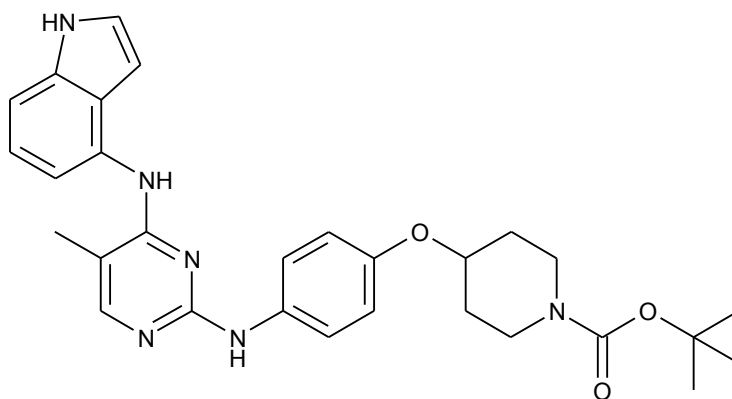


. CLV

Перемішуваний розчин проміжного продукту 85 (0,17 г, 0,26 ммоль) у DCM (15 мл) змішали з 1M BBr_3 у DCM (2 мл, 2 ммоль). За 4 години реакцію погасили повільним додаванням MeOH (4 мл), після чого видалили розчинники. Залишок очистили шляхом HPLC-хроматографії, одержавши зазначену в заголовку сполуку у вигляді фіолетового порошку (0,008 г, 6 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,31-1,40 (m, 2H), 1,75 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,44 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 2,95 (d, $J=12,5$ Гц, 2H), 3,02 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 3,24 (tt, $J=11,7$ Гц, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,56 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,90-7,91 (m, 2H), 8,49 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). MS (ES⁺): m/z 522 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Приклад 239. Трет-бутил-4-(4-(4-(1H-індол-4-іламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно)фенокси)піперидин-1-карбоксилат (проміжний продукт 86):

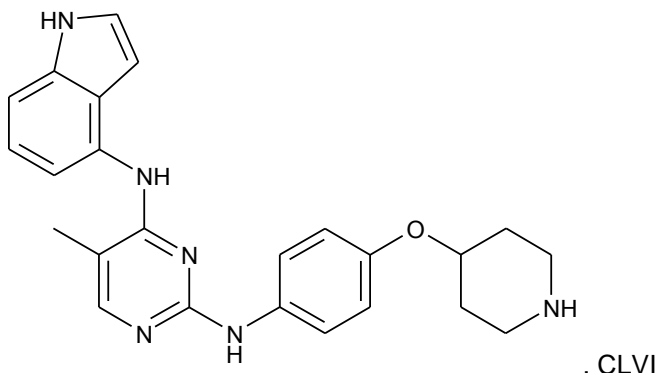


. 86

Суміш 4-бром-1H-індолу (41 мкл, 0,33 ммоль), проміжного продукту 42 (131 мг, 0,33 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30 мг, 0,03 ммоль), ксантафосу (60 мг, 0,10 ммоль) і карбонату цезію (428 мг, 1,31 ммоль) в діоксані (3 мл) гріли мікрохвильовим випромінюванням при температурі 160 °C протягом 20 хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і

профільтрували з ополіскуванням DCM. Фільтрат концентрували й очистили шляхом флеш-хроматографії з градієнтом (0-15 % MeOH у DCM), одержавши зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину білого кольору (30 мг, 17 %).

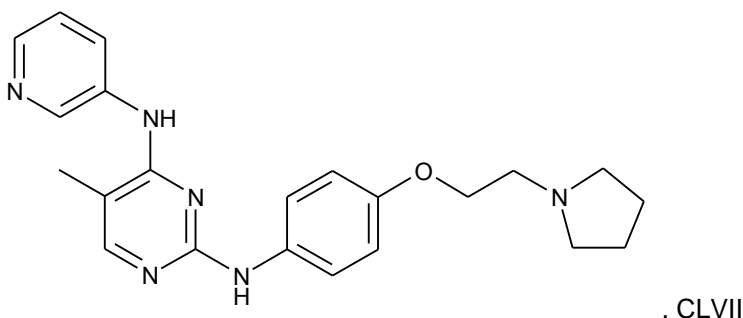
Приклад 240. N^4 -(1H-Індол-4-іл)-5-метил- N^2 -(4-(піперидин-4-ілокси)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука CLVI):



Суміш проміжного продукту 86 (27 мг, 0,05 ммоль) у 30 % TFA/DCM (1 мл) перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі й очистили шляхом препаративної HPLC-хроматографії. Утворені фракції концентрували у вакуумі, одержавши зазначену в заголовку сіль трифтороцтової кислоти, яка являла собою тверду речовину жовто-коричневого кольору (11 мг, 43 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,71-1,77 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,03-3,12 (m, 2H), 3,19-3,27 (m, 2H), 4,44-4,53 (m, 1H), 6,34-6,37 (m, 1H), 6,64 (br d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,08 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 7,14 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,36 (t, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 9,85 (br s, 1H), 9,98 (br s, 1H), 11,27 (s, 1H).

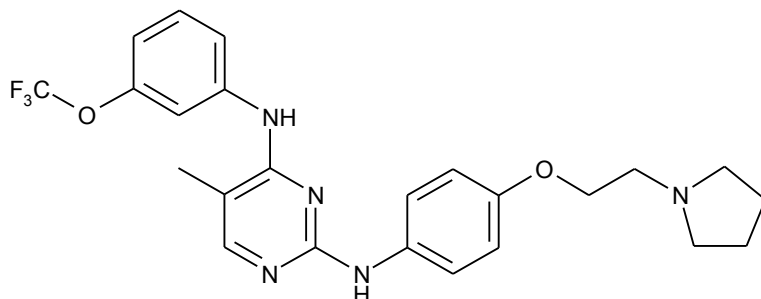
Приклад 241, 2-Хлор-N-{2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-5-іл}-5-(3-трифторметилбензоїламіно)бензамід (сполука CLVII):



Суміш 3-бромпіридину (379 мг, 2,4 ммоль), 4-аміно-2-хлор-5-метилпіримідину (287 мг, 2,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 мг, 0,02 ммоль), ксантафосу (23 мг, 0,04 ммоль) і карбонату цезію (975 мг, 3,0 ммоль) в діоксані (15 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години в атмосфері аргону. Розчинник видалили, а залишок очистили шляхом HPLC-хроматографії, отримавши проміжний продукт, 2-хлор-5-метил-N-(піридин-3-іл)піримідин-4-амін, у вигляді твердої речовини жовтого кольору (252 мг, 57 %). У другій частині експерименту суміш 2-хлор-5-метил-N-(піридин-3-іл)піримідин-4-аміну (80 мг, 0,36 ммоль), 4-(2-(піролідин-1-ілетокси)бензоламіну (74 мг, 0,34 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,2 мг, 0,003 ммоль), ксантафосу (4,2 мг, 0,007 ммоль) і карбонату цезію (234 мг, 0,72 ммоль) в діоксані (5 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години в атмосфері аргону. Після очистки сирової реакційної суміші за допомогою HPLC-хроматографії одержали зазначену в заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину світло-коричневого кольору (28 мг, 20 %).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,85-1,95 (m, 2H), 2,0-2,09 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,09-3,18 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 4H), 4,27 (dd, $J=5,2, 4,7$ Гц, 2H), 6,94 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,50 (dd, $J=8,2,4,8$ Гц, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H), 8,08-8,15 (m, 1H), 8,45 (dd, $J=4,8, 1,4$, 1H), 8,84, 9,75, 9,85, 10,24 (4 br s, 1H кожний). MS (ES⁺): m/z 329 ($M+H$)⁺.

5 Приклад 242. N^2 -4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-5-метил- N^4 -(3-(трифторметокси)феніл)піримідин-2,4-діамін (сполука CLVIII):

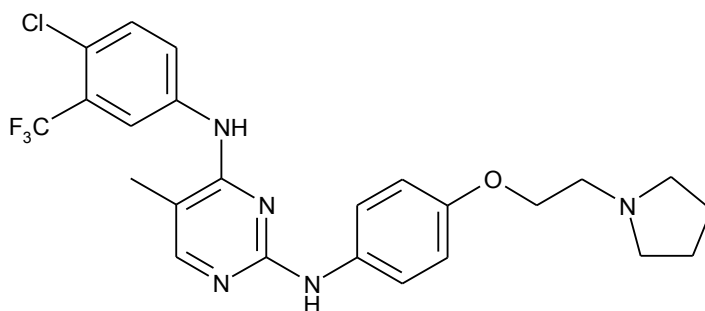


. CLVIII

10 Суміш 1-бром-3-(трифторметокси)бензолу (241 мг, 1,0 ммоль), 4-аміно-2-хлор-5-метилпіримідину (143 мг, 1,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 мг, 0,01 ммоль), ксантифосу (14 мг, 0,02 ммоль) і карбонату цезію (650 мг, 2,0 ммоль) в діоксані (15 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 10 годин в атмосфері аргону. Розчинник видалили, а залишок очистили шляхом HPLC-хроматографії, отримавши проміжний продукт, 2-хлор-5-метил-N-(піридин-3-іл)піримідин-4-амін у вигляді твердої речовини коричневого кольору (260 мг, 85 %). Суміш цього проміжного продукту (100 мг, 0,33 ммоль) і 4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)бензоламіну (67 мг, 0,33 ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (5 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин в атмосфері аргону. Після очистки цієї сирової реакційної суміші за допомогою HPLC-хроматографії отримали зазначену у заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину білого кольору (11 мг, 7 %).

15 ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1,65-1,72 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,51-2,55 (m, 2H, що наклався на пік розчинника), 2,75 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,25-3,34 (m, 2H, що наклався на пік води), 3,99 (t, $J=5,9$ Гц, 2H), 6,79 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,98 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=7,6, 7,4$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,76 (br s, 1H), 7,87 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,90, 8,31, 8,41, 8,84 (4 s, 1H кожний). MS (ES⁺): m/z 474 ($M+H$)⁺.

25 Приклад 243. N^2 -(4-(2-(Піролідин-1-іл)етокси)феніл)- N^4 -(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін (сполука CLIX):



. CLIX

30 Суміш 4-бром-1-хлор-2-(трифторметил)бензолу (259 мг, 1,0 ммоль), 4-аміно-2-хлор-5-метилпіримідину (143 мг, 1,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 мг, 0,01 ммоль), ксантифосу (14 мг, 0,02 ммоль) і карбонату цезію (650 мг, 2,0 ммоль) в діоксані (15 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 10 годин в атмосфері аргону. Розчинник видалили, а залишок очистили шляхом HPLC-хроматографії, отримавши проміжний продукт 2-хлор-N-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-5-метилпіримідин-4-амін у вигляді твердої речовини коричневого кольору (200 мг, 62 %). Суміш цього проміжного продукту (161 мг, 0,5 ммоль) і 4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)бензоламіну (103 мг, 0,5 ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (5 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин в атмосфері аргону. Після очистки цієї сирової реакційної суміші за допомогою HPLC-хроматографії отримали зазначену у заголовку сполуку, яка являла собою тверду речовину коричневого кольору (75 мг, 31 %).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1,65-1,72 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,51-2,55 (m, 4H, що наклався на пік розчинника), 2,75 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,0 (t, J=5,9 Гц, 2H), 6,79 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,47 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,58 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,01 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,22 (d, J=8,5 Гц, 2H), 8,60, 8,88 (2 s, 1H кожний). MS (ES⁺): m/z 492 (M+H)⁺.

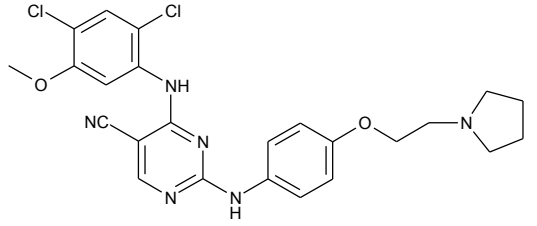
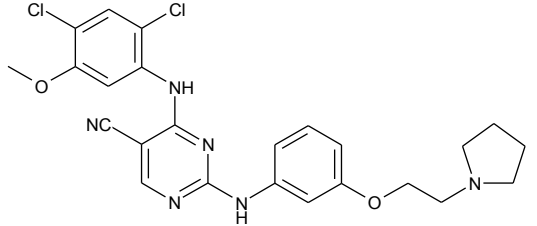
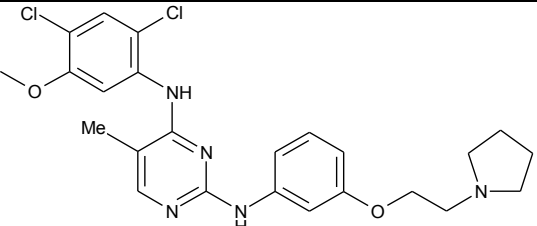
5 Приклад 244. Визначення величини IC₅₀ для Jak2-кінази

Величини концентрації IC₅₀ сполук визначали шляхом їх люмінесцентних випробувань на кіназах і, зокрема, на рекомбінантній кіназі JAK2, отриманій від бази клітинних сигнальних розчинів Upstate Cell Signaling Solutions. Усі випробування проводили одночасно у білих плоскодонних 96-лункових планшетах (Nunc) при кімнатній температурі з кінцевим об'ємом 50 мкл. Кожна лунка містила 40 мкл буферного розчину, що складався із 40 мМ трис-буфера, pH 7,4, який містив 50 мМ MgCl₂, 800 мкМ EGTA, 350 мкМ Triton X-100, 2 мМ β-меркаптоетанолу, 100 мкМ пептидного субстрату (PDKtide; Upstate Cell Signaling Solutions) і відповідну кількість JAK2 (75-25 нг/лунку); випробування проходили в лінійному режимі на 60 хв. відтинку часу. Кінцеві концентрації сполук TargeGen для визначення величини IC₅₀ лежали в інтервалі від 1000 до 0,01 мкМ і регулювалися шляхом додавання відповідної кількості сполуки в 2,5 мкл диметилсульфоксиду (DMSO); кількість DMSO в усіх випробуваннях була постійною і складала 5 %. Реакцію ініціювали шляхом додавання 10 мкл аденозинтрифосфату (ATP) до кінцевої концентрації 3 мкМ випробувань. По витіканні 60 хв. часу реакції додавали 50 мкл реагенту Kinase-Glo (Promega) для її завершення. Після цього розчину давали можливість попрацювати ще 10 хв. для досягнення максимуму реакції люмінесценції.

Величини люмінесценції виміряли за допомогою приладу Ultra 384 (Tecan). Проводили в тому числі дві контрольні реакції: в одній з них середовище не містило випробуваної сполуки, а в іншій воно не містило ні інгібітору ні пептидного субстрату. Величини IC₅₀ обчислювали за експериментальними даними за допомогою програми нелінійної апроксимації Prism (Version 4; GraphPad Software). Отримані результати подані в Табл. 1.

Таблиця 1

Сполуки за даним винаходом та їхні величини IC при застосуванні до Jak2-кінази

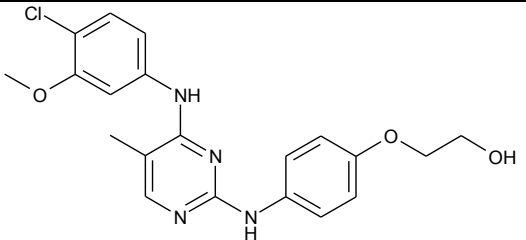
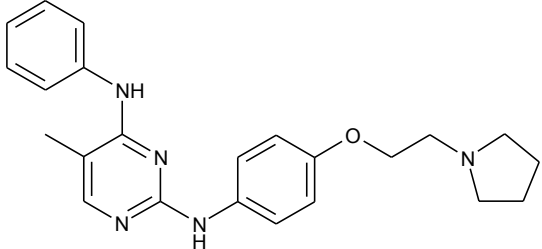
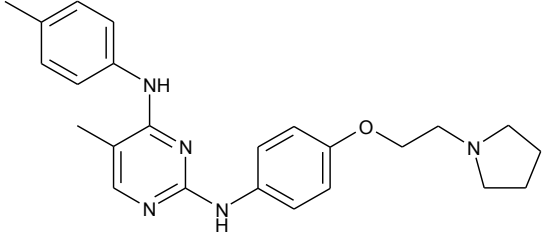
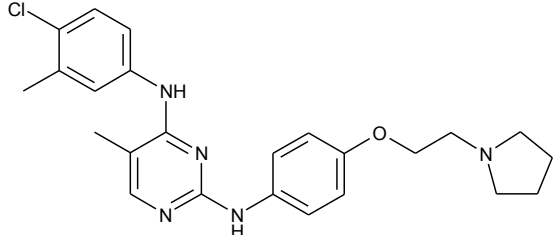
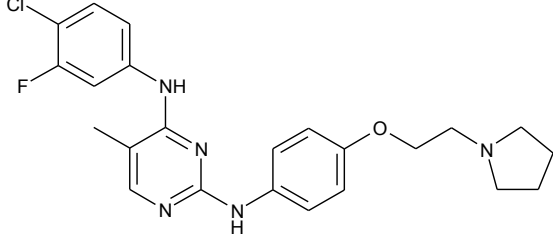
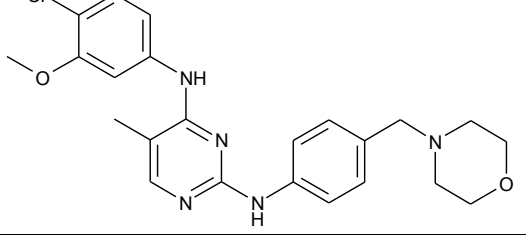
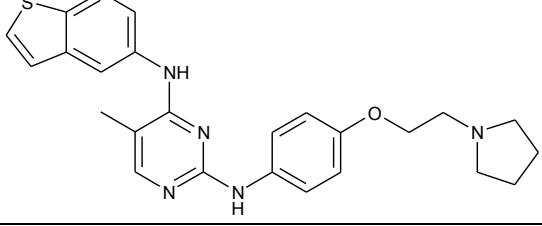
Структура	Назва	JAK2 IC ₅₀
	4-(2,4-дихлор-5-метоксифеніламіно)-2-[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-5-карбонітрил	6240
	4-(2,4-дихлор-5-метоксифеніламіно)-2-[3-(2-піролідін-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-5-карбонітрил	10500
	N4-(2,4-дихлор-5-метокси-феніл)-5-метил-N2-[3-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	2040

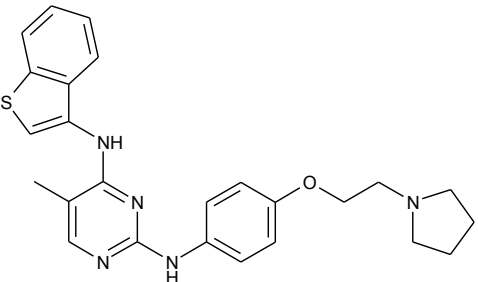
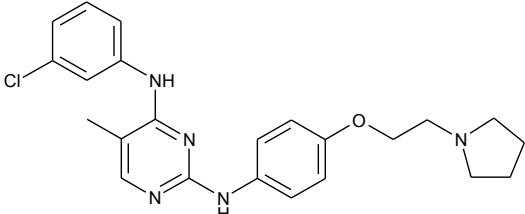
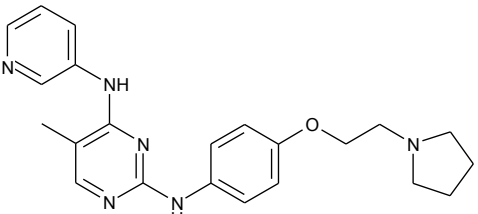
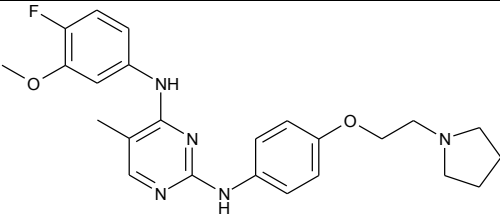
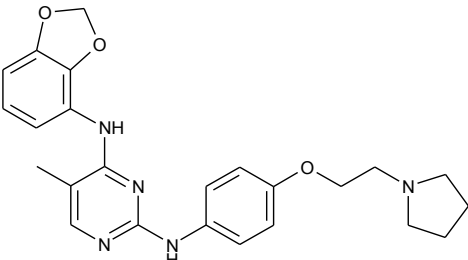
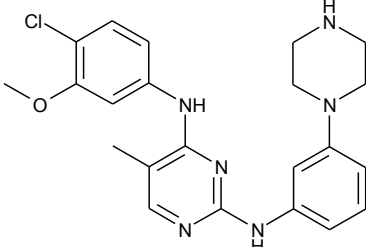
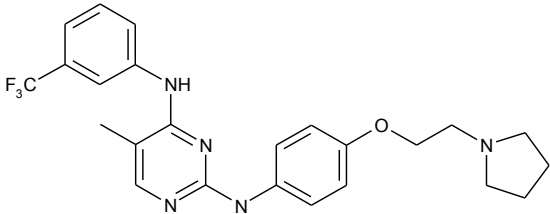
	N2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N4-(3-метоксифеніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамінгідрохлорид	52,8
	N2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-5-метил-N4-(3-нітрофеніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	61,1
	N4-(4-метоксифеніл)-N2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамінтрифторацетат	4330
	4-[4-(4-метоксифеніламіно)піримідин-2-іламіно]-N-(2-піролідин-1-ілетил)бензолсульфонамідтрифторацетат	10700
	4-[4-(3-метоксифеніламіно)піримідин-2-іламіно]-N-(2-піролідин-1-ілетил)бензолсульфонамідтрифторацетат	638
	N4-бензо[1,3]діоксол-5-іл-5-метил-N2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамінтрифторацетат	87,2
	4-[4-(4-гідроксифеніламіно)піримідин-2-іламіно]-N-(2-піролідин-1-ілетил)бензолсульфонамід	9740

	3-(2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніламіно)-5-метилпіримідин-4-іламіно)фенолгідрохлорид	203
	4-[4-(3-гідроксифеніламіно)піримідин-2-іламіно]-N-(2-піролідин-1-ілетил)бензолсульфонамідтрифторацетат	3620
	N-метил-3-(5-метил-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно)бензамід	257
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-M2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	7,96
	N2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-M4-(ізохінолін-1-іл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін	1050
	N4-(3-диметиламіно-феніл)-5-метил-N2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	19,7
	4-(2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніламіно)-5-метилпіримідин-4-іламіно)-2-хлорбензонітрилгідрохлорид	67,5

Продовження таблиці 1

	N2-(4-(2-(піролідін-1-іл)етокси)феніл)-5-метил-N4-(нафталін-1-іл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	20
	N4-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-N2-[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	25,7
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N2-(3-піперазин-1-ілметилфеніл)піримідин-2,4-діамін	15,8
	N2-(4-(2-(піролідін-1-іл)етокси)феніл)-N4-(1H-індол-4-іл)-5-метилпіримідин-2,4-діамінгідрохлорид	19,2
	N-(4-(2-(піролідін-1-іл)етокси)феніл)-4-бензилпіримідин-2-амін	702,0 00000
	N2-(4-(2-(піролідін-1-іл)етокси)феніл)-N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-N4,5-диметилпіримідин-2,4-діамінтрифторацетат	4900
	N4-(4-хлорфеніл)-5-метил-N2-[4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл]-піримідин-2,4-діамінтрифторацетат	18,2

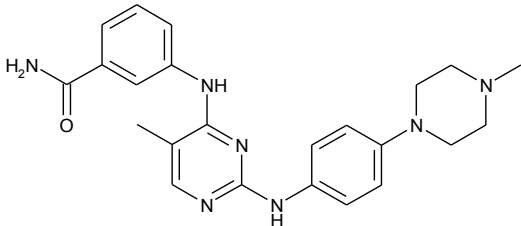
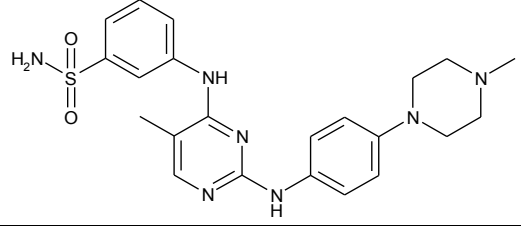
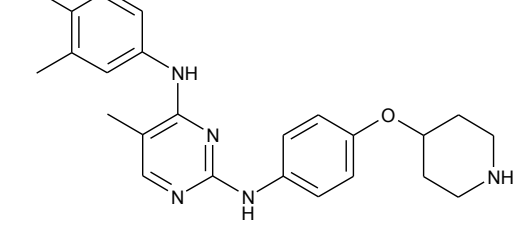
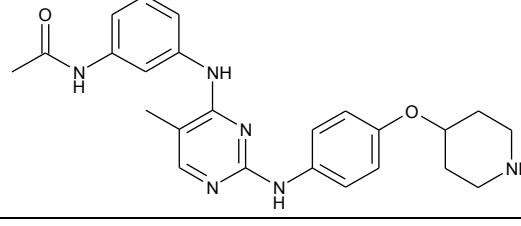
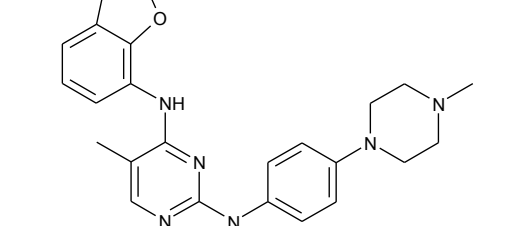
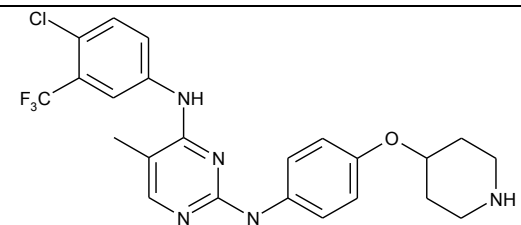
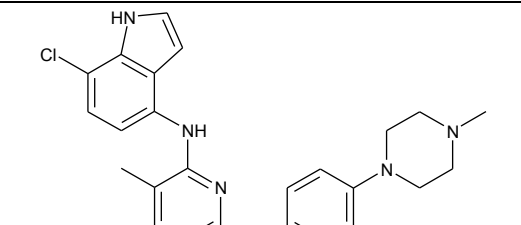
	2-{4-[4-(4-хлор-3-метоксифеніламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно]феноксі}етанол	9,14
	5-метил-N4-феніл-N2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	16,7
	N2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-5-метил-N4-р-толілпіримідин-2,4-діамінгідрохлорид	35,7
	N2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N4-(4-хлор-3-метилфеніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамінгідрохлорид	12,4
	N4-(4-хлор-3-фторфеніл)-5-метил-N2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	40,1
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N2-(4-морфолін-4-ілметилфеніл)піримідин-2,4-діамінтрифторацетат	13,3
	N4-бензо[b]тіофен-5-іл-5-метил-N2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	28,5

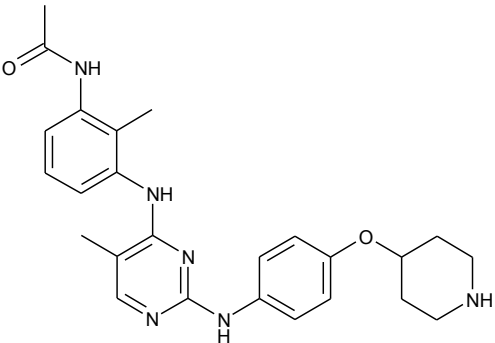
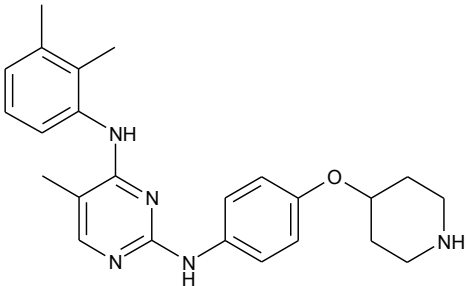
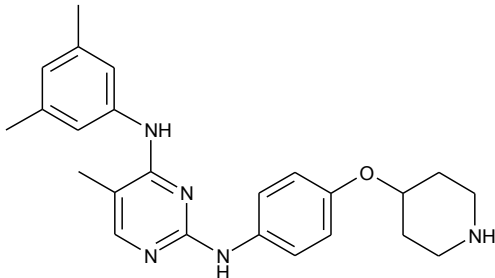
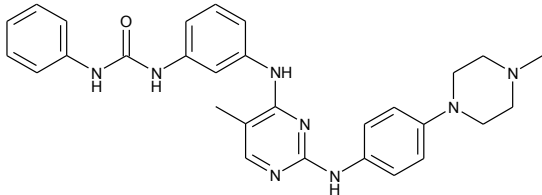
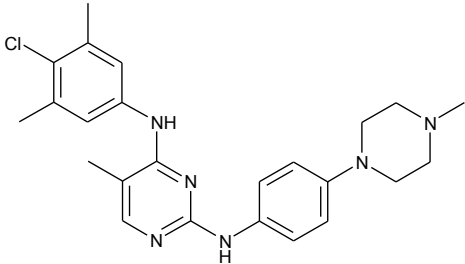
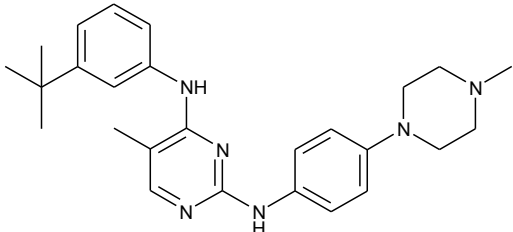
	N4-бензо[b]тіофен-3-іл-5-метил-N2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	12,4
	N4-(3-хлорфеніл)-5-метил-N2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	20,8
	2-хлор-N-{2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-5-іл}-5-(3-трифторметилбензоїламіно)бензамід	304
	N4-(4-фтор-3-метоксифеніл)-5-метил-N2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	14,8
	N4-бензо[1,3]діоксол-4-іл-5-метил-N2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	16,9
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N2-(3-піперазин-1-іл-феніл)піримідин-2,4-діамін	9,52
	N2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N4-[3-(трифторметил)феніл]-5-метилпіримідин-2,4-діамін	17,6

	N2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N4-(4-(трифторметил)феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамінгідрохлорид	39,8
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)- 5-метил-N2-(4-піразол-1-ілметилфеніл)піримідин-2,4-діамін	18,9
	N2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-5-метил-N4-(3-(трифторметокси)феніл)піримідин-2,4-діамін	20,7
	N2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N4-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін	23,4
	N4-(3-метокси-2-метилфеніл)-N2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	371
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N2-[4-(піперидин-4-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамін	13
	N4-(4-хлор-3-метоксифент)-5-метил-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]піримідин-2,4-діамін	5,5

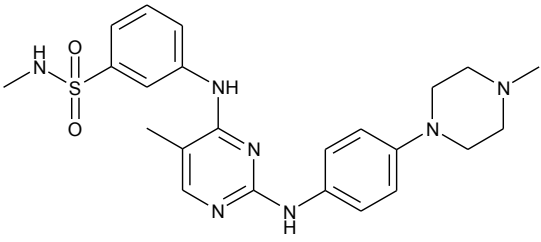
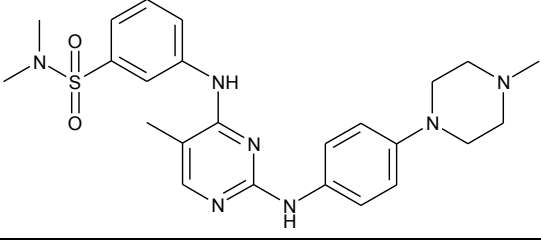
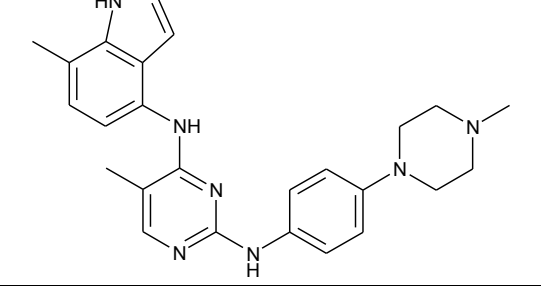
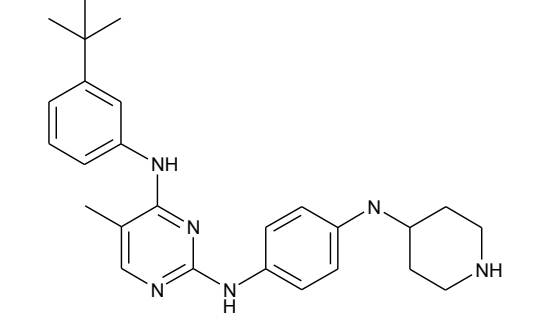
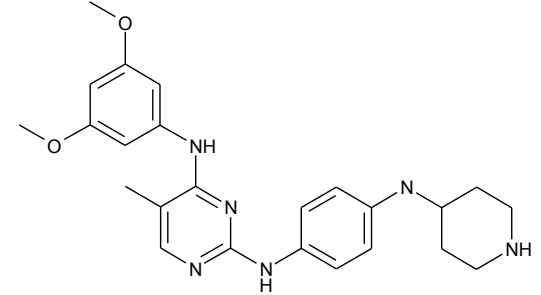
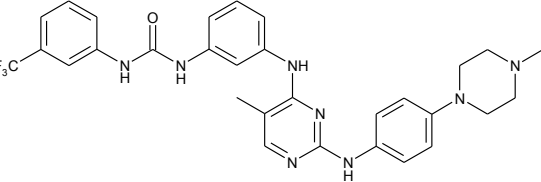
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N2-(4-морфолін-4-іл-феніл)піримідин-2,4-діамін	130
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N2-(4-піразол-1-іл-феніл)піримідин-2,4-діамінтрифторацетат	35,3
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N2-(4-піперидин-1-іл-феніл)піримідин-2,4-діамін	35,3
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)феніл]піримідин-2,4-діамін	12
	N4-(1H-індол-4-іл)-5-метил-N2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	9,53
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N2-(4-піперазин-1-іл-феніл)піримідин-2,4-діамін	6,15
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N2-[4-(піперидин-4-ілокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	4,14

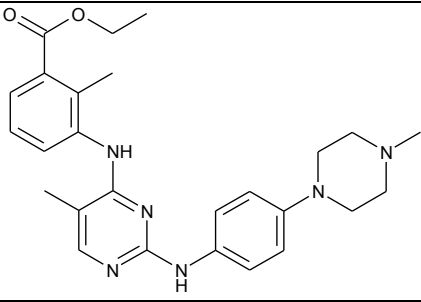
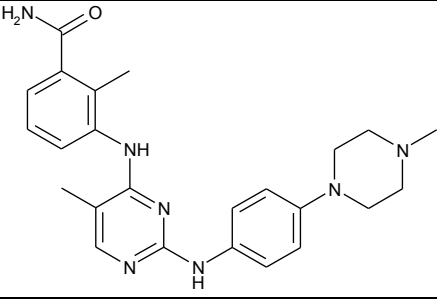
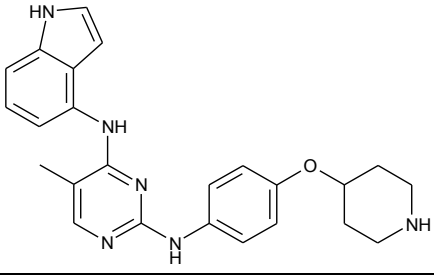
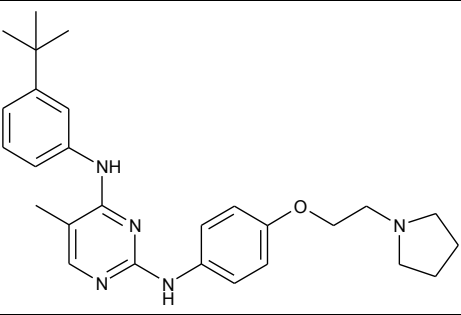
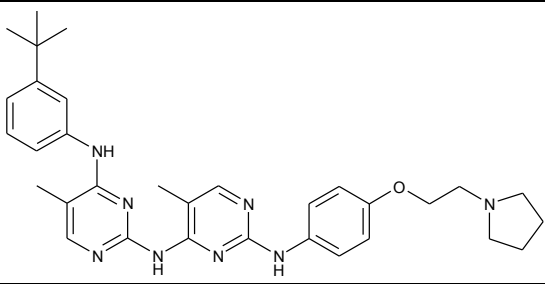
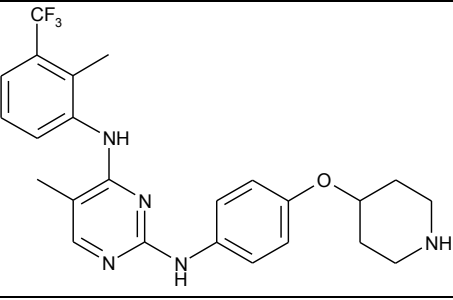
Продовження таблиці 1

	3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]-піримідин-4-іламіно}бензамід	23
	3-(5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	13,6
	N4-(4-хлор-3-метилфеніл)-5-метил-N2-[4-(піперидин-4-ілокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	8,41
	N-(3-{5-метил-2-[4-(піперидин-4-ілокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}-феніл)ацетамід	137
	N4-бензо[1,3]діоксол-4-іл-5-метил-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]піримідин-2,4-діамін	14,2
	N4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-5-метил-N2-[4-(піперидин-4-ілокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	11,4
	N4-(7-хлор-1H-індол-4-іл)-5-метил-N2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін	5,36

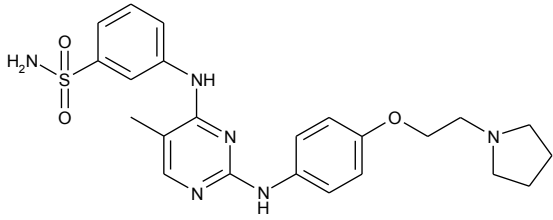
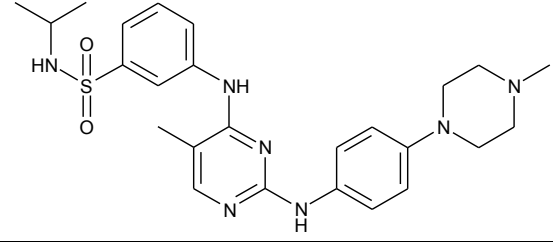
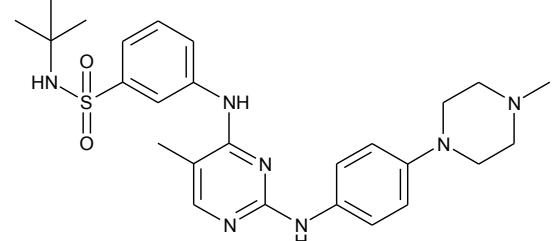
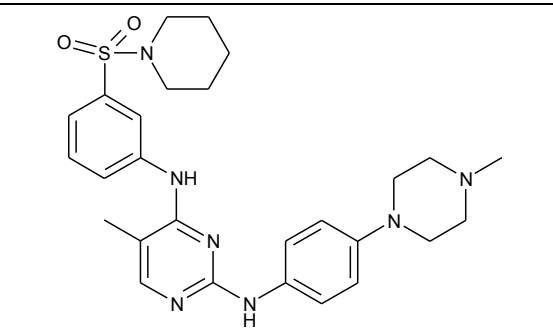
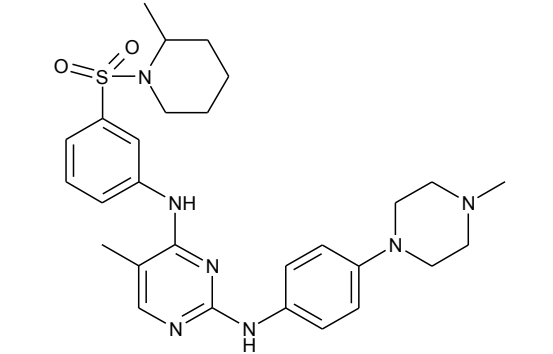
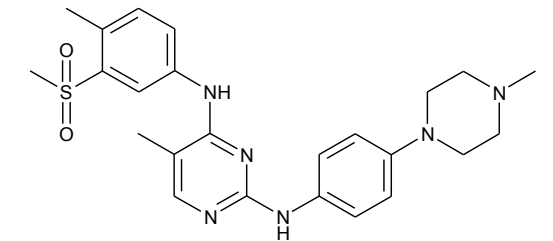
	N-(2-метил-3-{5-метил-2-[4-(піперидин-4-ілокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}феніл)ацетамід	146
	5-метил-N4-(2,3-диметилфеніл)-N2-(4-(піперидин-4-ілокси)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	4,38
	5-метил-N4-(3,5-диметилфеніл)-N2-(4-(піперидин-4-ілокси)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	37,2
	1-(3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}феніл)-3-фенілсечовина	63,6
	N4-(4-хлор-3,5-диметилфеніл)-5-метил-N2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	38
	N4-(3-трет-бутилфент)-5-метил-N2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	4,7

Продовження таблиці 1

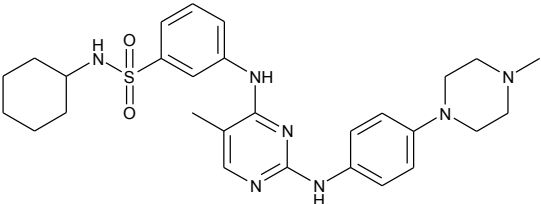
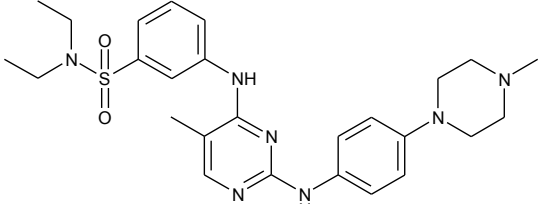
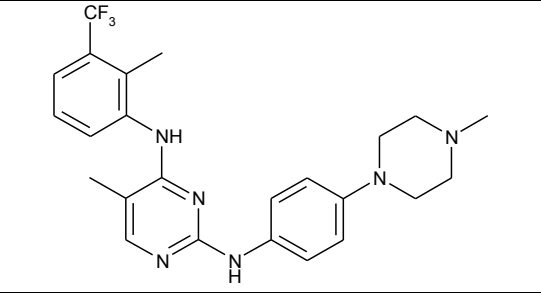
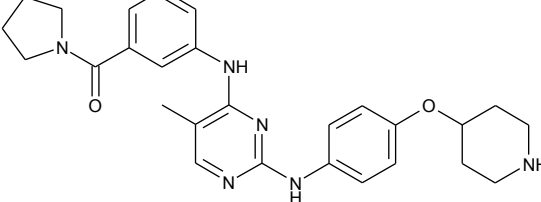
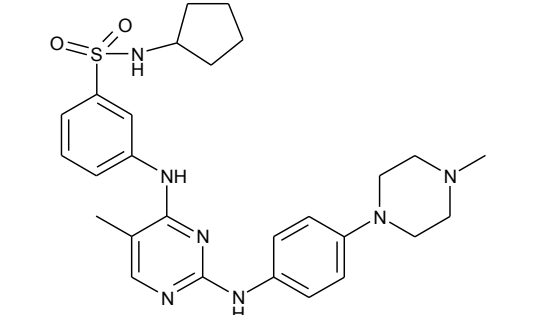
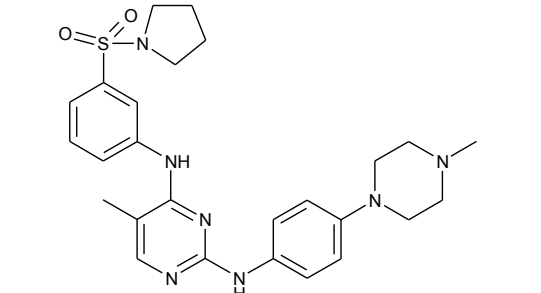
	N-метил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	16,1
	N,N-диметил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	9,5
	5-метил-N4-(7-метил-1H-індол-4-іл)-N2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	3,84
	N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-метил-N2-(4-(піперидин-4-ілокси)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	2,73
	N4-(3,5-диметоксифеніл)-5-метил-N2-(4-(піперидин-4-ілокси)феніл)піримідин-2,4-діамінтрифторацетат	137
	1-(3-(5-метил-2-[4-(4-метил піперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно)феніл)-3-(3-трифторметилфеніл)сечовина	126

	<p>етиловий естер 2-метил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензойної кислоти</p>	<p>27,8</p>
	<p>2-метил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензамід</p>	<p>26,2</p>
	<p>сіль N4-(1H-індол-4-іл)-5-метил-N2-(4-(піперидин-4-ілокси)феніл)піримідин-2,4-діамінтрифтороцтової кислоти</p>	<p>4,27</p>
	<p>N2-(4-(2-(піролідин-1-т)етокси)феніл)-N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамінгідрохлорид</p>	<p>6,71</p>
	<p>N2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N4-(4-(3-трет-бутилфеніламіно)-5-метилпіримідин-2-іл)-5-метилпіримідин-2,4-діамінгідрохлорид</p>	<p>153</p>
	<p>5-метил-N4-(2-метил-3-трифторметилфеніл)-N2-[4-(піперидин-4-ілокси)феніл]піримідин-2,4-діамін</p>	<p>52,9</p>

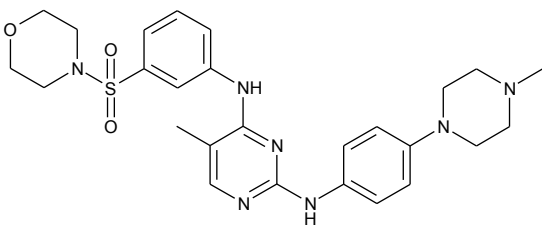
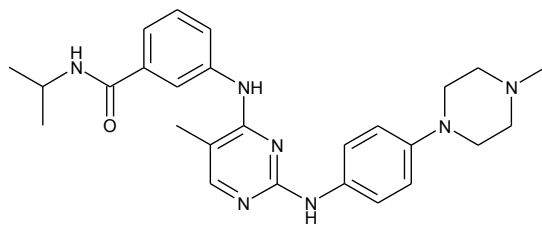
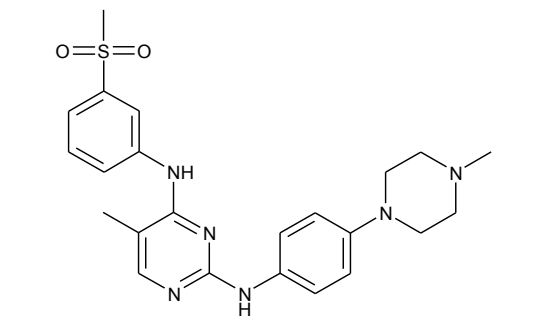
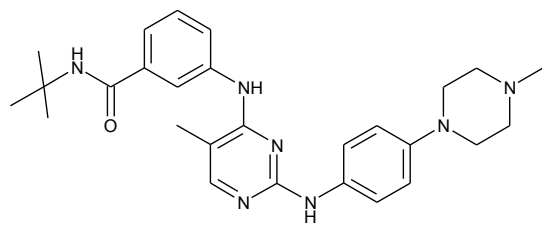
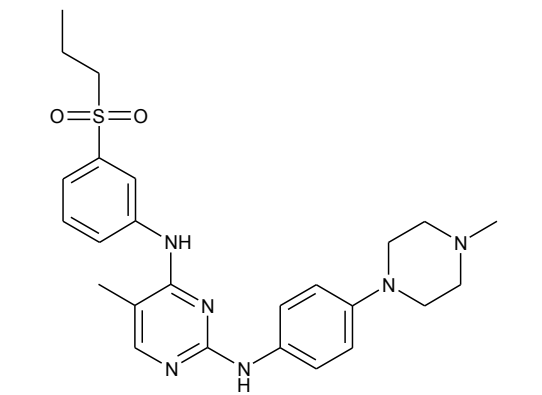
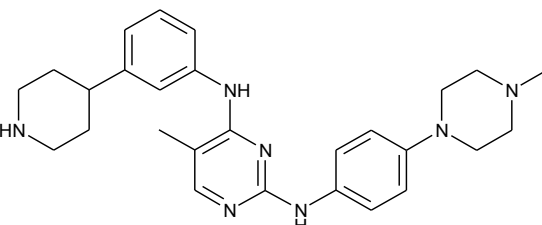
Продовження таблиці 1

	3-(5-метил-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	72,2
	N-ізопропіл-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}-бензолсульфонамід	11,8
	N4-трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	6,06
	5-метил-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N4-[3-(піперидин-1-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	24,8
	5-метил-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N4-[3-(2-метил-піперидин-1-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	33,5
	N4-(3-метансульфоніл-4-метилфеніл)-5-метил-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]піримідин-2,4-діамін	160

Продовження таблиці 1

	N-циклогексил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	39,4
	N,N-діетил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	60,3
	N4-(3-(трифторметил)-2-метилфеніл)-5-метил-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	87,1
	(3-{5-метил-2-[4-(піперидин-4-ілокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}феніл)піролідин-1-іл-метанон	113
	N-циклопентил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамідгідрохлорид	19,8
	5-метил-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N4-[3-(піролідин-1-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	17,1

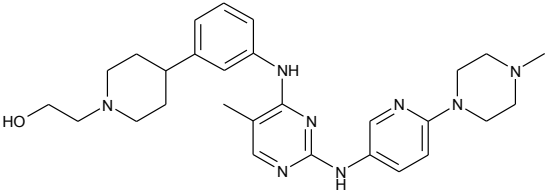
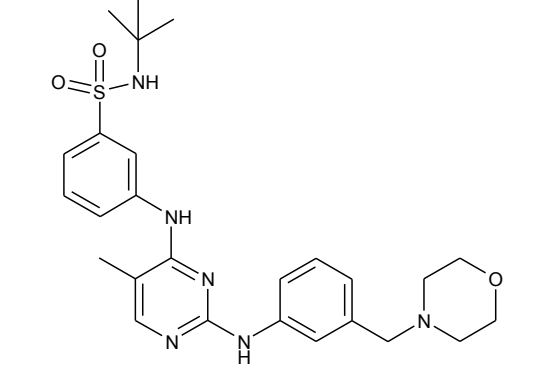
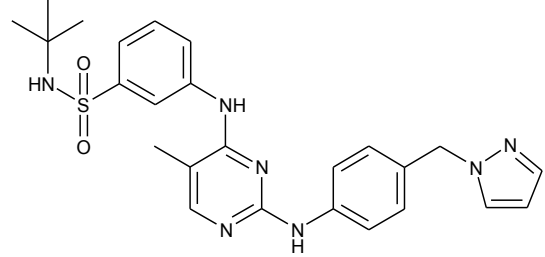
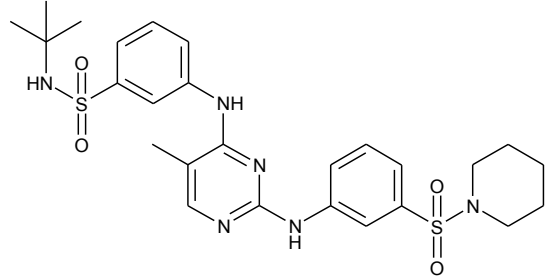
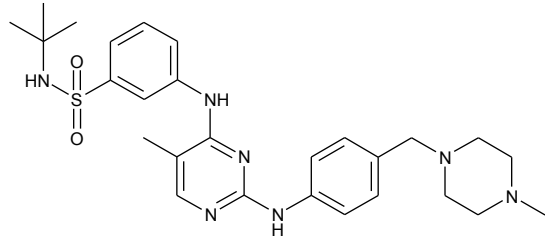
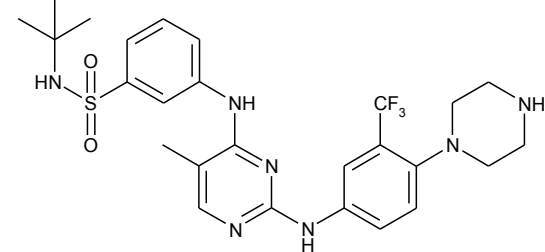
Продовження таблиці 1

	5-метил-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N4-[3-(морфолін-4-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамін	20,7
	N-ізопропіл-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензамід	541
	5-метил-N2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-N4-(3-(метилсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін	215
	N-трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}-бензамід	890
	5-метил-N2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-N4-(3-(пропілсульфоніл)феніл)піримідин-2,4-діамін	8
	5-метил-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N4-(3-піперидин-4-іл-феніл)піримідин-2,4-діамін	42,5

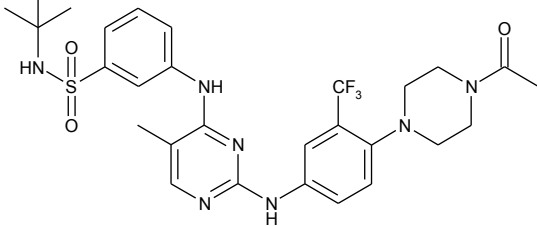
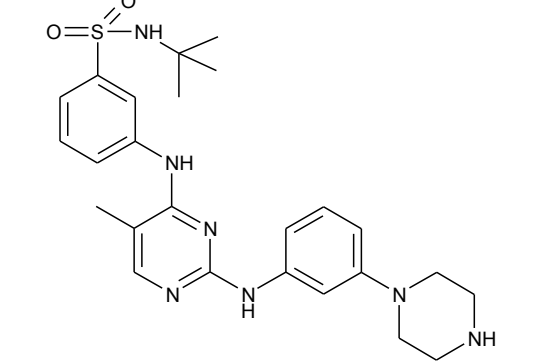
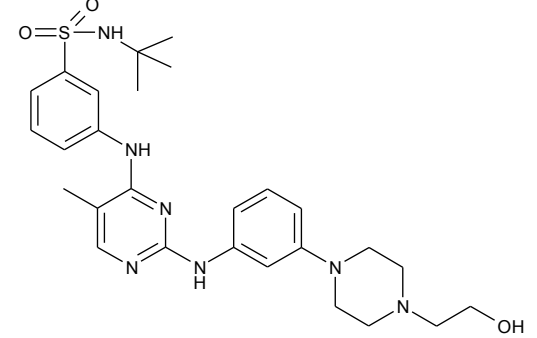
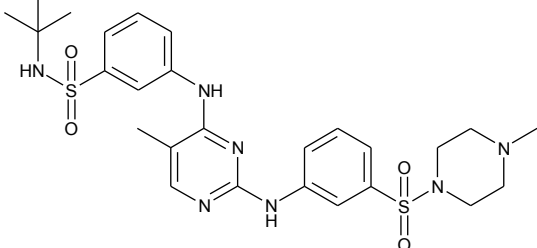
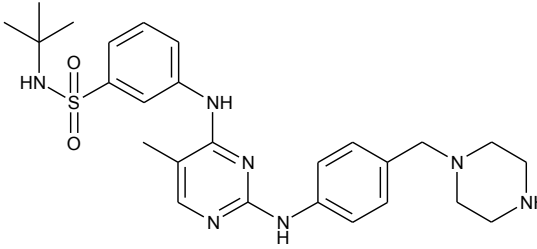
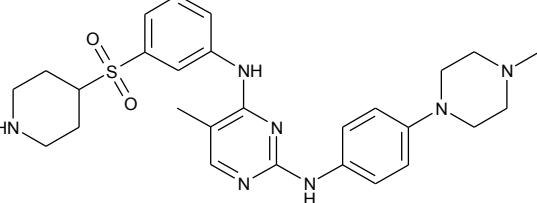
Продовження таблиці 1

	N4-трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-морфолін-4-ілметилфеніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	12,5
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-піперазин-1-іл-феніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамідгідрохлорид	7,59
	N4-[3-(2,5-диметилпіролідин-1-сульфоніл)феніл]-5-метил-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	18,8
	N-трет-бутил-3-(2-(4-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]феніламіно)-[5-метилпіримідин-4-іламіно]бензолсульфонамідгідрохлорид	7,09
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-піразол-1-іл-феніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	19
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-(6-піперазин-1-ілпіридин-3-іламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	10

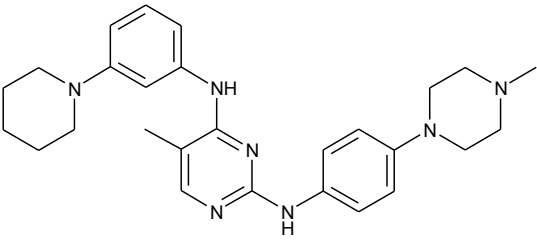
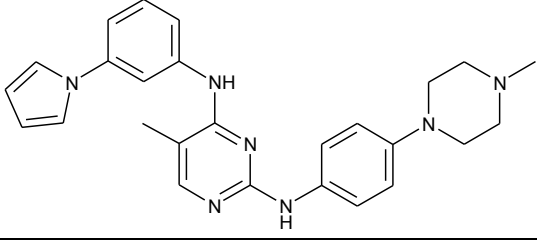
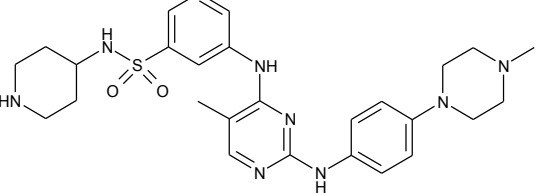
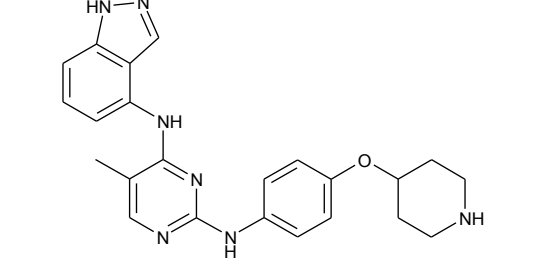
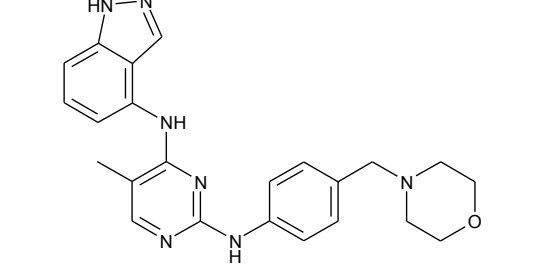
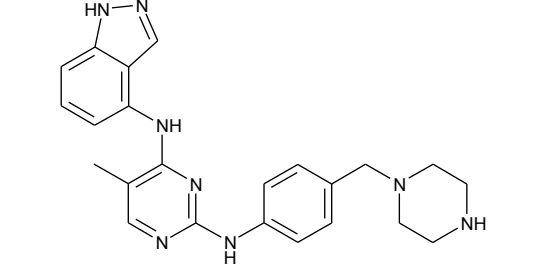
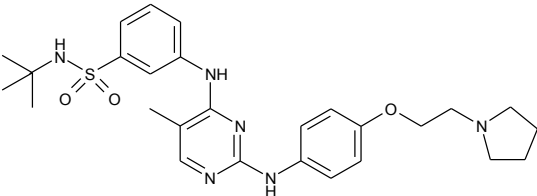
Продовження таблиці 1

	2-[4-(3-{5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}феніл)піперидин-1-іл]етанол	8,46
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-(3-морфолін-4-ілметилфеніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	7,06
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-піразол-1-ілметилфеніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	18,6
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-[3-(піперидин-1-сульфоніл)феніламіно]піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	316
	N-трет-бутил-3-[[5-метил-2-({4-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]феніл}аміно)піримідин-4-іл]аміно]бензолсульфонамід	29,8
	N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-{4-піперазин-1-іл-3-(трифторметил)феніл}аміно)піримідин-4-іл]аміно]бензолсульфонамід	22,5

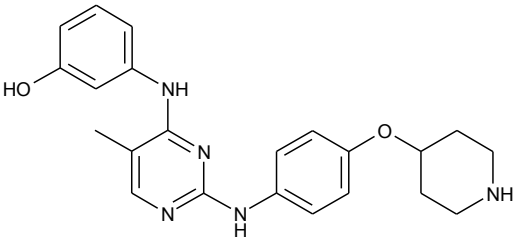
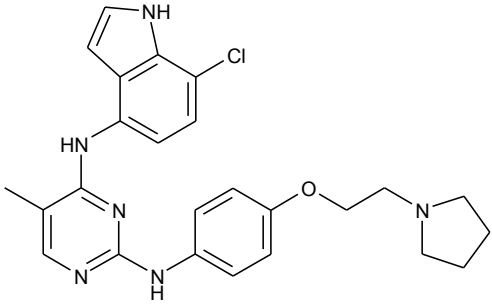
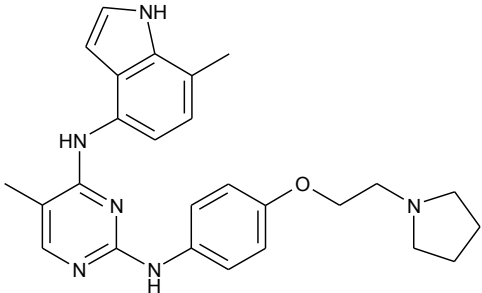
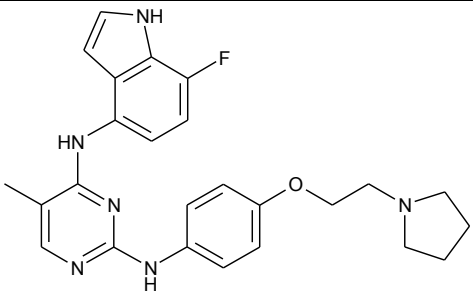
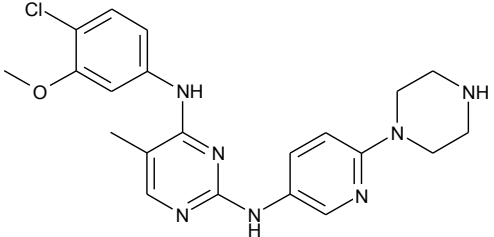
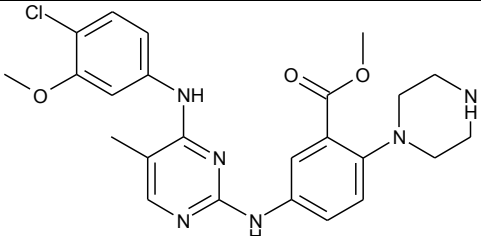
Продовження таблиці 1

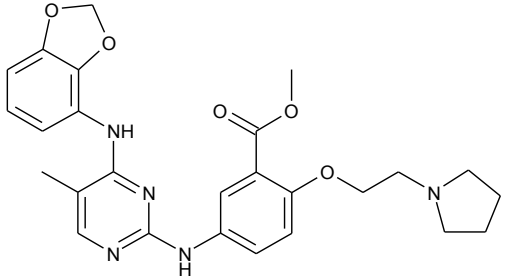
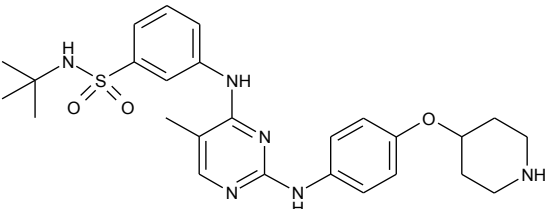
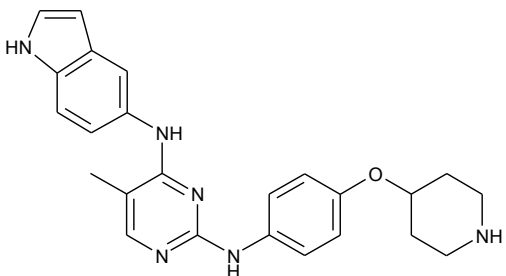
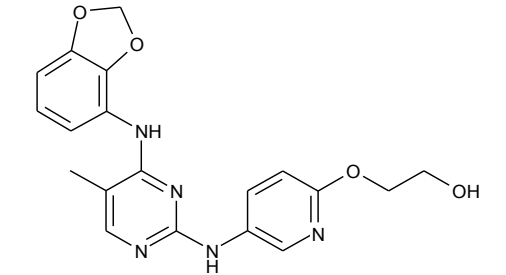
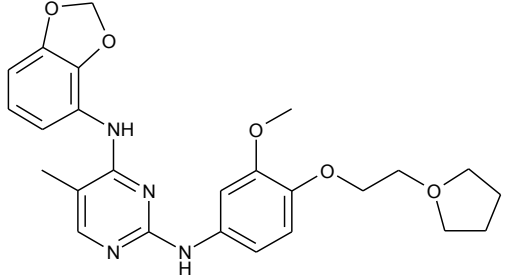
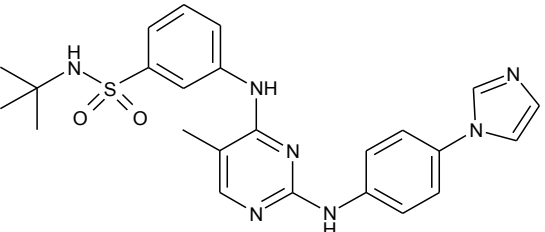
	3-[(2-[[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-3-(трифторметил)феніл]аміно]-5-метилпіримідин-4-іл)аміно]-N-трет-бутилбензолсульфонамід	35,7
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-(3-піперазин-1-ілфеніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамідгідрохлорид	18
	N-трет-бутил-3-(2-(3-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]-феніламіно)-[5-метилпіримідин-4-іламіно]бензолсульфонамідгідрохлорид	40,5
	N-трет-бутил-3-[[5-метил-2-({3-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}аміно)піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід	650
	N-трет-бутил-3-[(5-метил-2-{[4-(піперазин-1-ілметил)феніл]аміно}піримідин-4-іл)аміно]бензолсульфонамід	4,6
	5-метил-N2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]-N4-[3-(піперидин-4-сульфоніл)феніл]піримідин-2,4-діамін	198

Продовження таблиці 1

	5-метил-N2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-N4-(3-(піперидин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін	46,3
	N4-(3-(1H-пірол-1-іл)феніл)-5-метил-N2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамін	33,8
	3-(5-метил-2-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніламіно]піримідин-4-іламіно)-N-піперидин-4-іл-бензолсульфонамід	543
	N4-(1H-індазол-4-іл)-5-метил-N2-(4-(піперидин-4-ілокси)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	
	N4-(1H-індол-4-іл)-5-метил-N2-(4-морфолін-4-ілметилфеніл)піримідин-2,4-діамін	7,42
	N4-(1H-індол-4-іл)-5-метил-N2-(4-піперазин-1-ілметилфеніл)піримідин-2,4-діамін	10,1
	N-трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	12,5

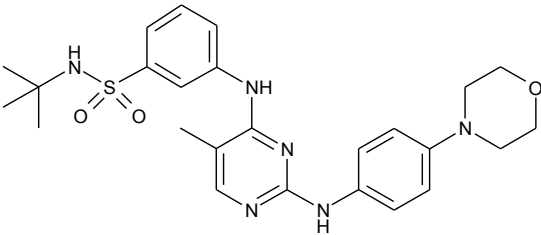
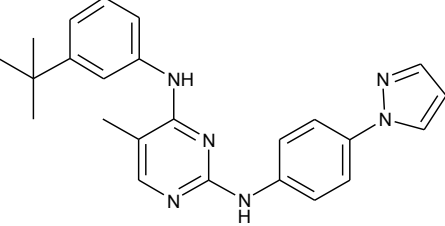
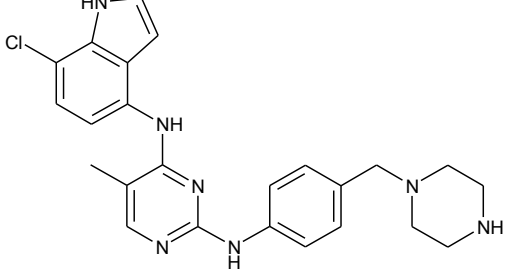
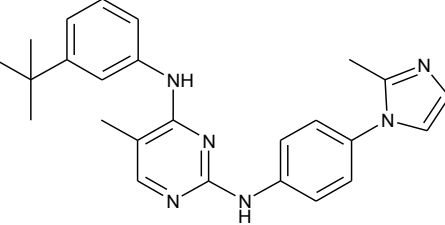
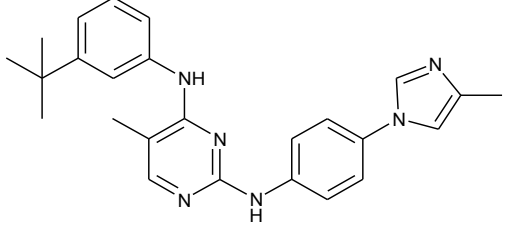
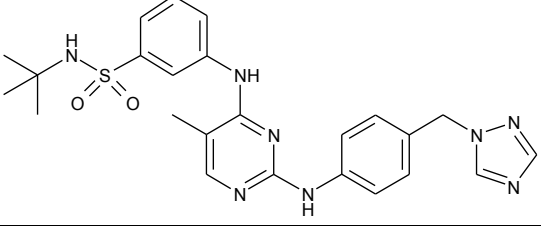
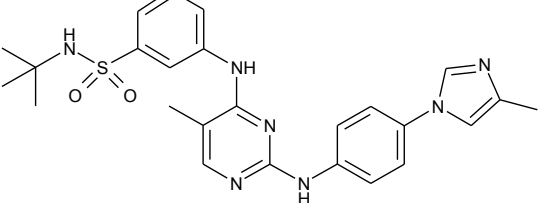
Продовження таблиці 1

	3-(2-(4-(піперидин-4-ілокси)феніламіно)-5-метилпіримідин-4-іламіно)фенол	51,9
	N2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N4-(7-хлор-1Н-індол-4-іл)-5-метилпіримідин-2,4-діамінгідрохлорид	1,16
	N2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-5-метил-N4-(7-метил-1Н-індол-4-іл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	6,98
	N2-(4-(2-(піролідин-1-іл)етокси)феніл)-N4-(7-фтор-1Н-індол-4-іл)-5-метилпіримідин-2,4-діамінгідрохлорид	9,28
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N2-(6-піперазин-1-ілпіридин-3-іл)піримідин-2,4-діамін	12,1
	метильовий естер 5-[4-(4-хлор-3-метоксифеніламіно)-5-метил-піримідин-2-іламіно]-2-піперазин-1-іл-бензойної кислоти	5,12

	метилловий естер 5-[4-(бензо[1,3]діоксол-4-іламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно]-2-(2-піролідин-1-ілетокси)бензойної кислоти	16,4
	N-трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(піперидин-4-ілокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	7,3
	N4-(1H-індол-5-іл)-5-метил-N2-[4-(піперидин-4-ілокси)феніл]піримідин-2,4-діамін	
	2-{5-[4-(бензо[1,3]діоксол-4-іламіно)-5-метилпіримідин-2-іламіно]піридин-2-ілоксі}етанол	116
	N4-бензо[1,3]діоксол-4-іл-N2-[3-метокси-4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]-5-метилпіримідин-2,4-діамін	9,34
	N-трет-бутил-3-[2-(4-імідазол-1-ілфеніламіно)-5-метилпіримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	12,3

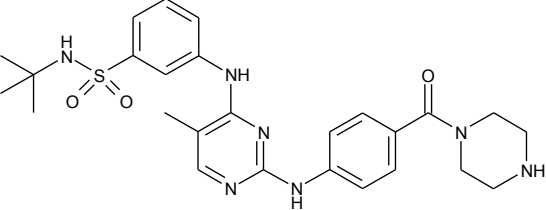
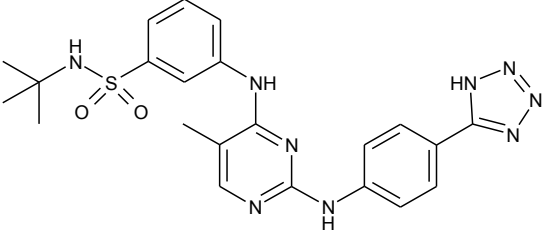
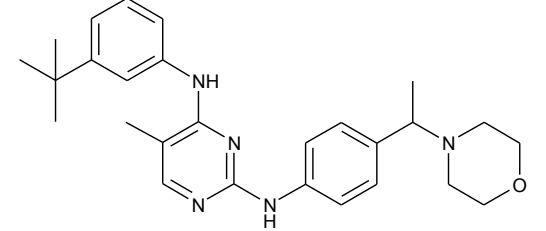
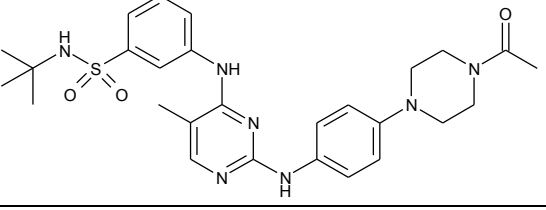
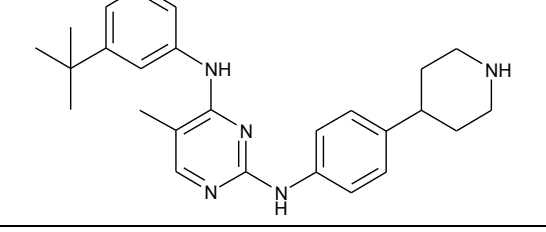
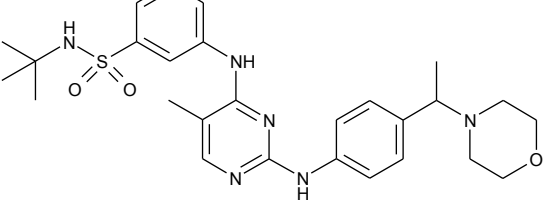
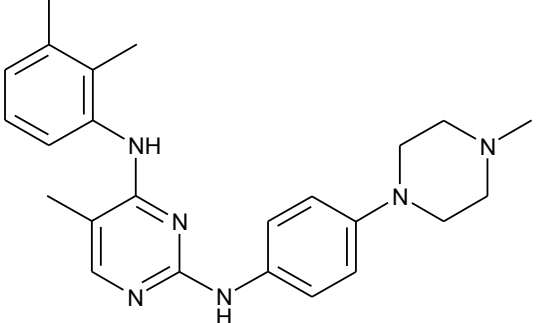
Продовження таблиці 1

	N-трет-бутил-3-[2-(4-імідазол-1-ілметилфеніламіно)-5-метилпіримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	8,42
	N-трет-бутил-3-[2-[4-(2-гідроксіетокси)феніламіно]-5-метилпіримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	20,3
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-[4-(4-оксиморфолін-4-ілметил)феніламіно]піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	48,6
	N4-(4-хлор-3-метоксифеніл)-5-метил-N2-(4-піперазин-1-ілметилфеніл)піримідин-2,4-діамін	15,2
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-[4-(2-метилімідазол-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	34,3
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-[4-(2-метилімідазол-1-ілметил)феніламіно]піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	21,9
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-піридин-4-ілметилфеніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	80,7

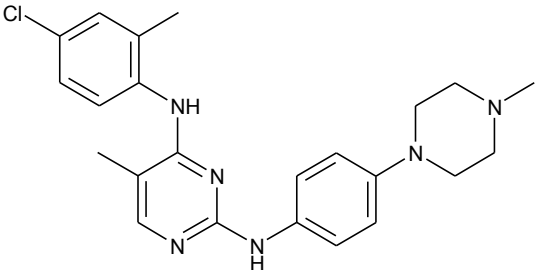
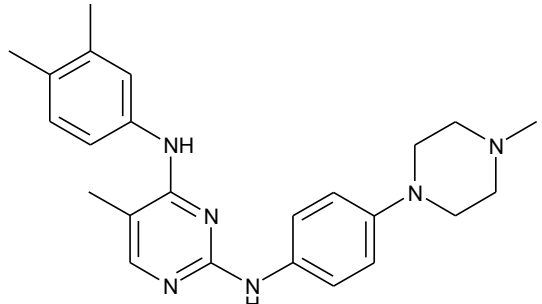
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-морфолін-4-ілфеніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	12,1
	N2-(4-(1H-піразол-1-іл)феніл)-N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-метилпіримідин-2,4-діамін	151
	N4-(7-хлор-1H-індол-4-іл)-5-метил-N2-(4-((піперазин-1-іл)метил)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	694
	N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-метил-N2-(4-(2-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	38,4
	N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-метил-N2-(4-(2-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	94,1
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-[1,2,4]триазол-1-ілметилфеніламіно)піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	35,4
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-[4-(4-метилімідазол-1-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно]бензолсульфонамід	41,7

Продовження таблиці 1

	2,N-диметил-5-{5-метил-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	127
	N-трет-бутил-2-метил-5-(5-метил-2-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	44,4
	N-трет-бутил-3-[5-метил-2-(4-[1,2,4]триазол-1-ілфеніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	41,4
	N-трет-бутил-3-{5-метил-2-[3-(1H-тетразол-5-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	55,9
	N-трет-бутил-5-[2-(4-імідазол-1-ілфеніламіно)-5-метилпіримідин-4-іламіно]-2-метилбензолсульфонамід	88,2
	N-трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(піролідин-1-карбоніл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	33,5
	N-трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(морфолін-4-карбоніл)феніламіно]-піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	32,9

	N-трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(піперазин-1-карбоніл)-феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	69
	N-трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(1H-тетразол-5-іл)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	96,7
	N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-метил-N2-4-(1-морфолінетил)фенілпіримідин-2,4-діамінгідрохлорид	19,9
	3-(2-[4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)феніламіно]-5-метилпіримідин-4-іламіно)-N-трет-бутил-бензолсульфонамід	18,6
	N4-(3-трет-бутилфеніл)-5-метил-N2-(4-(піперидин-4-іл)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	20,9
	N-трет-бутил-3-{5-метил-2-[4-(1-морфолін-4-ілетил)феніламіно]піримідин-4-іламіно}бензолсульфонамід	29,7
	5-метил-N4-(2,3-диметилфеніл)-N2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	16

Продовження таблиці 1

	N4-(4-хлор-2-метилфеніл)-5-метил-N2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	15,9
	5-метил-N4-(3,4-диметилфеніл)-N2-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)піримідин-2,4-діамінгідрохлорид	16,6

Приклад 245. Визначення ефективності вибраних сполук

Використовувані в цих досліджах клітини HEL, CTL1-2 і звичайні людські дермальні фібробласти (NHDF: normal human dermal fibroblasts) були отримані від Американської колекції тканинних культур (American Tissue Culture Collection, Роквіл, шт. Мериленд), а BaF/3-клітини були отримані від Центру досліджень раку (DKFZ, Гейдельберг, Німеччина).

Клітини BaF/3, HEL і NHDF вирощувалися в живильному середовищі RPMI 1640 (Gibco BRL, Gaithersburg, шт. Мериленд), доповненому пеніциліном, стрептоміцином, 1-глутаміном і 10 % фетальною коров'ячою сироваткою (FBS). Клітини CTL1-2 вирощувалися в такому самому середовищі, доповненому, крім того, 20 U/мл рекомбінантного IL-2 (Hoffmann-La Roche, Nutley, шт. Нью-Йорк). Плазміда, яка містила послідовність, що кодує людську JAK2, була придбана у фірми Invitrogen (Медісон, шт. Вісконсін). JAK2^{V617F} кДНК була створена методом сайт-спрямованого мутагенезу з введенням V617F-мутації в послідовність, що кодує людську JAK2, і наступною перевіркою за допомогою секвенування у двох напрямках. Далі цю кДНК субклонували у ретровірусний вектор і перенесли у BaF/3-клітини. Перманентно трансдуковані BaF/3-клітини, що експресували JAK2^{V617F}, відбиралися й отримували 1 мг/мл G418. У ці клітини шляхом лентивірусної трансдукції, використовуючи pLenti6-GFP (Invitrogen), вводили GFP, після чого проводили добір клітин за допомогою бластицидину і підтвердження експресії GFP шляхом FACS-аналізу (флуоресцентного клітинного сортування).

Випробування на проліферацію клітин проводили за допомогою набору ХТТ (з проліферації клітин) відповідно до інструкцій виробника (фірма Roche, Alameda, шт. Каліфорнія). Методика цих випробувань полягала в тому, що по три зразки приблизно із 2,5×10³ клітин висівали в лунки мікропланшета з 100 мкл культурального середовища RPMI плюс різноманітні дози сполуки № XLV. За 72 години інкубування до лунок додавали по двадцять мікролітрів ХТТ і процес інкубування тривав ще 4-6 годин. Забарвлений формазановий продукт, що утворювався, виміряли методом спектрофотометрії за допомогою спектрофотометра Vmax (Molecular Devices, Sunnyvale, шт. Каліфорнія) на хвилі 450 нм з корекцією на 650 нм. Величини IC₅₀ визначали за допомогою програми GraphPad Prism 4,0 (Сан-Дієго, шт. Каліфорнія); таким чином, отримані величини оптичної густини (OD) відкладали на графіку по осі Y (у лінійному масштабі), а концентрацію (мМ) - по осі X (у логарифмічному масштабі). Отримані дані піддавали математичному аналізу з апроксимацією методом нелінійної регресії, і величини IC₅₀ виражали собою концентрацію, що інгібувала 50 % проліферації клітин.

Проліферація EC50

HEL-270 нМ

BaF3: JAK2V617F-297 нМ

Дані контролю: IL-2-індукована JAK3-залежна проліферація - 3395 нМ

Дані контролю: звичайні дермальні фібробласти людини - 6487 нМ

Випробування на апоптоз

Клітини BaF/3-JAK^{V 17F} - культивовані в живильному середовищі RPMI, що містило 10 % FBS, 1 мг/мл G418 і 10 мг/мл бластицидину, піддавали обробці сполукою XLV в концентраціях 1, 3 і 10 мкМ впродовж 24 годин. Після збирання клітин шляхом центрифугування з відносною силою 890 RCF (relative centrifugation force) упродовж 5 хв. геномну ДНК відокремлювали від клітинного дебрису за допомогою набору відокремлювання ДНК (Puregen, Chino, шт. Каліфорнія). Від кожного зразка 5 мкг геномної ДНК піддавали електрофорезу в 1,2 % агарозному гелі, виявляючи таким чином фрагментацію геномної ДНК (драбинний аналіз ДНК). Як контрольні зразки вирощувалися суміжні звичайні дермальні фібробласти людини (NHDF: normal human dermal fibroblasts) у живильному середовищі (Cambrex, Walkersville, MD) з 60 % конфлуентністю, котрі оброблялися сполуками XLV, як описано вище. Після 2 промивань охолодженням на льоду фізіологічним розчином (PBS), забуференим фосфатом, геномну ДНК відокремлювали від NHDF-клітин для електрофорезу на агарозному гелі.

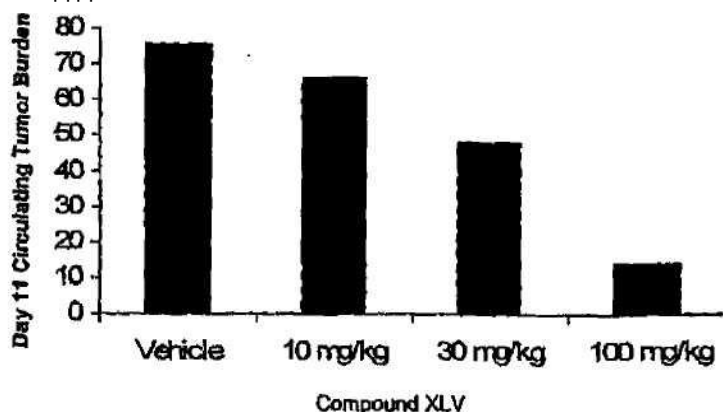
Імуноблотинг

BaF/3-JAK^{V 17F} клітини, які піддавалися обробці сполукою XLV і носієм (контроль), прокручували на центрифугі, двічі промивали охолодженням на льоду PBS-розчином і піддавали лізису буфером для радіоімунпреципітаційного аналізу (RIPA). Методом BCA (Pierce, Rockford, IL) визначали концентрацію білка і по 100 мкг від загального клітинного білка кожного зразка у 1х буфері Лемлі (Laemmli) аналізували методом вестерн-блотингу. Білкову пляму зондували антитілом проти фосфо-STAT6 (Tyr694/699) (Upstate Biotechnology, Charlottesville, шт. Вірджинія), потім піддавали стріпінгу і знову зондували антитілом проти STAT5 (Cell Signaling Technology, Danvers, шт. Мінесота). Білки фосфо-STAT6 і STAT5 візуалізували методом підсиленої хемолюмінесценції (Pierce). Аналогічним чином проводили дослідження *in vivo* з передачі сигналів. Методика цих досліджень полягала в тому, що на 11 день після ін'єкції клітин піддослідним тваринам однієї групи перорально вводили носій, а іншої - 100 мг/кг сполуки XLV. За 7 годин після введення цих препаратів збирали селезінки і швидко гомогенізували в установці швидкого препарування FastPrep (Qbiogen, Irvine, шт. Каліфорнія). По 100 мкг кожного селезінкового гомогенату піддавали вестерн-блотінгу. Білкову пляму зондували антитілом проти фосфо-STAT5 (Tyr694/699), а потім антитілом проти STAT5 і візуалізували методом підсиленої хемолюмінесценції.

Аналіз методом флуоресцентного сортування (FACS) пухлинного навантаження кровообігу

На 11 день після ін'єкції BaF/3-JAK2^{V 17F}-клітинної суспензії у миші, яка отримала носій, відібрали 1 мл крові методом серцевого кровопускання із кінцівок, а у 10 мишей із кожної з трьох груп, що отримували, відповідно, 10, 30 і 100 мг/кг сполуки XLV, відібрали по 0,1 мл крові нелетальним ретроорбітальним методом і розподілили по групах дозування. Моноядерні кров'яні клітини відокремлювали методом центрифугування в градієнті Фікола (Ficoll) (Sigma-Aldrich, Сент-Луїс, шт. Міссурі) (відносна сила 600 RCF, тривалість 30 хвилин). Відокремлені клітини піддавали FACS-аналізу і визначали таким чином відсоток GFP-позитивних BaF/3-JAK2^{V 17F}-клітин. Отримані результати подані на діаграмі нижче.

Введена перорально сполука XLV зменшує кількість JAK2^{V 17F}-пухлинних клітин у кровообігу залежно від дози

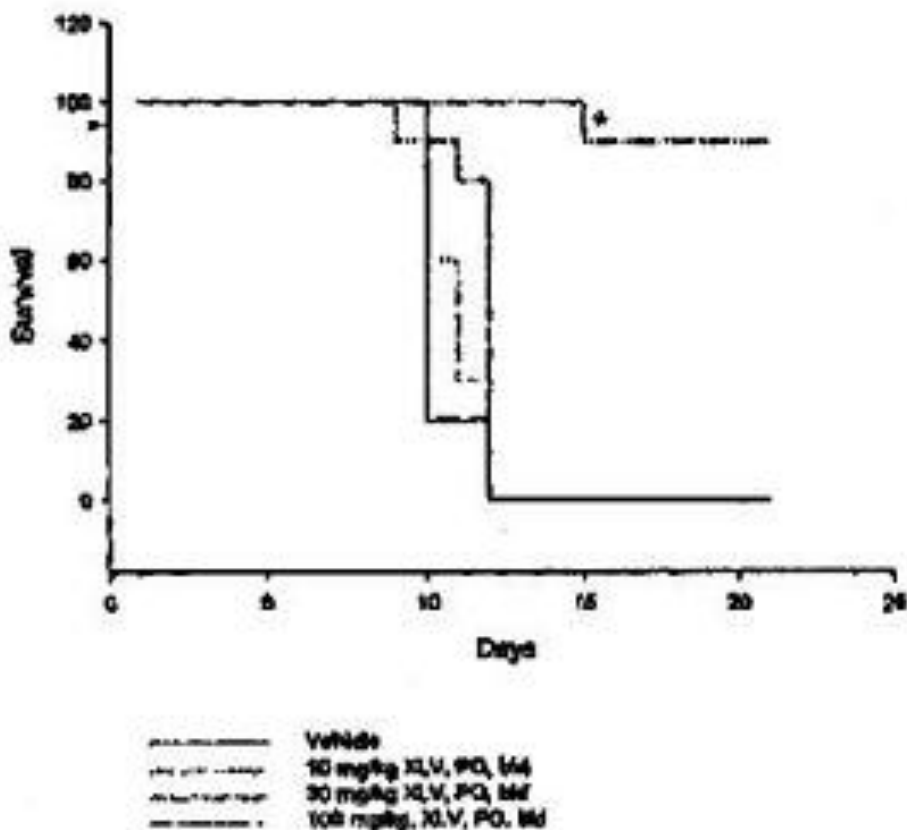


Day 11 Circulating tumor burden:	Пухлинне навантаження кровообігу на 11 день
Vehicle:	Носій
Compound XLV:	Сполука XLV
мг/кг:	мг/кг маси тіла

Дослідження пухлин у кровообігу на піддослідних тваринах

SCID мишам робили внутрішньовенні ін'єкції BaF/3-клітин, що експресують JAK2^{V^{17F}} і GFP. Сполуки XLV вводили пероральним шляхом у зазначених дозах, починаючи від 3 дня і закінчуючи на 20 день після ін'єкції. На 11 день у тварин кожної групи відбирали зразки крові і піддавали їх FACS-аналізу для визначення відсотка клітин у кровообігу, які були GFP-позитивними. Проводили також паралельні дослідження, в котрих тварин піддавали такій самій обробці, за винятком того, що їм давали одну дозу 100 мг/кг ліків на 11 день і за 4 години після цього умертвляли і проводили аналіз на STATS фосфориляцію в розширеній селезінці, що містила пухлини. Отримані результати подані на діаграмі нижче.

Результати досліджень дії сполуки XLV in vivo на моделі пухлин у кровообігу



- 15 *Смерть внаслідок аспірації трахеї під час перорального харчування
Ліки вводили перорально двічі на день, починаючи від 3 дня після ін'єкції пухлин

Survival:	Вживання
Days:	Дні
Vehicle:	Носій
PO, bid:	Перорально, двічі на день

Очне введення і дані з ефективності

- 20 Були проведені випробування запропонованих сполук при їх введенні очними краплями з 0,1 % дозою.

- 25 Для місцевого введення сполук у препаратах з 0,1 % дозами в суміші 0,2 % тилоксапол/1 % НРМС/4 % маніт рівні експозиції, виявлені на задній частині очних тканин миші, показані у двох різних точках часу, а саме в 2 год. і 7 год. Дані щодо ефективності випробуваних сполук наведені в Табл. 2.

Таблиця 2

Концентрація (нМ) в очних тканинах миші
після двосторонньої місцевої інстиляції 0,1 % препарату QDX1

Концентрація випробуваних сполук у препараті	Час, год.	Концентрація, нМ		
		Сітківка	Склера/судинна оболонка ока	Рогівка
0,1 % XVII	2	495	6040	8840
	6	351	2970	3780
0,1 % XXXVI	2	816	7250	7870
	7	11200	34800	18600
0,1 % XLIV	2	406	4840	103000
				26600
	7	321	3180	
0,1 % LXXXII	2	267	2340	69900
	7	592	2250	45400
0,1 % LXXIV	2	2120	6090	45000
	7	2150	7350	21000

Приклад 246. Сполука XVII в дослідженнях з очної ефективності на моделі кисень-індукованої ретинопатії (OIR: oxygen-induced retinopathy)

Були проведені випробування сполуки XVII на піддослідних мишах-моделях кисень-індукованої ретинопатії (OIR), у котрих неоваскуляризація сітківки викликала шляхом циклування вмісту кисню в тканинах новонароджених особин мишей від нормального рівня до підвищеного і назад, до нормального рівня. Виводки мишей C57BL/6 переносили у середовище з підвищеним умістом кисню (70 % O₂), починаючи від 7 дня після народження (P7). Через 5 днів виводки поміщали в середовище з нормальним рівнем кисню (21 % O₂), де вони витримувалися протягом 5 днів, одержуючи в цей період шляхом місцевого введення сполуку XVII, а контрольні особини - відповідний носій. Наприкінці цього періоду були приготовані тотальні препарати очних сітківки і забарвлені флуоресцентно-міченим лектином (BSL I), який розпізнавав мишачий ендотелій. І нарешті, шляхом флуоресцентної мікроскопії були отримані цифрові зображення, які були проаналізовані за допомогою програми аналізу зображень і по результатах цього аналізу проведена кількісна оцінка судинної поверхні. В одній групі цих дослідів, де тваринам вводили 0,1 % препарат сполуки XVII двічі на день (bid), спостерігалось 29 % зменшення судинної поверхні порівняно з контрольними тваринами, які отримували носій (P<0,05, n=11-15); в іншій групі спостерігалось 22 % зменшення (P<0,02, n=6). Отримані результати підсумовані в Табл. 3.

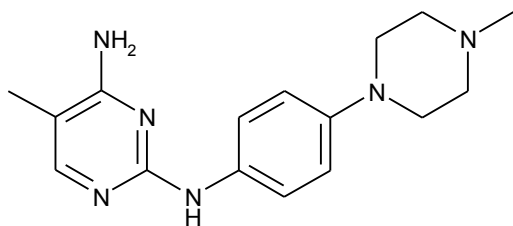
Таблиця 3

Дослідження №	Група обробки	Поверхня судин (мм ² , середнє ± середньоквадратичне відхилення)	Зміна відносно контрольних особин, що отримували носій
OIR-004	Носій	4,9±1,6	-
	0,1 % XVII	3,5±0,6	-29 %
OIR-007	Носій	8,3±0,8	-
	0,1 % XVII	6,4±1,6	-22 %

Цілком зрозуміло, що поданий тут опис винаходу з поясненнями на деяких Прикладах його практичного здійснення не обмежує можливостей створення різноманітних інших його модифікацій і варіантів, що лежать у рамках його ідеї та об'єму, окреслених доданою нижче Формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

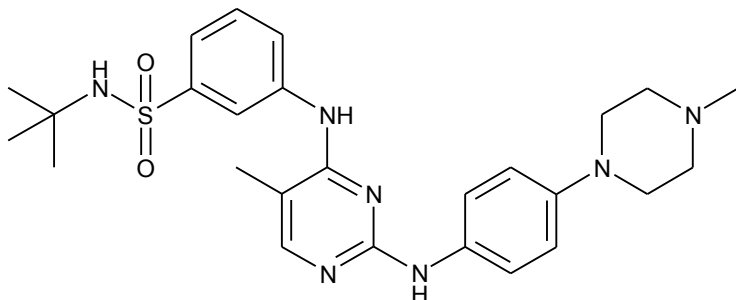
1. Сполука формули 32:



32

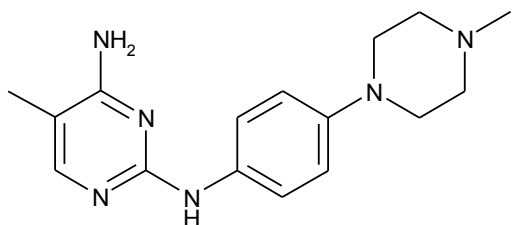
або її сіль.

2. Спосіб одержання сполуки формули XLV:



, XLV

5 в якому здійснюють взаємодію 3-бром-N-трет-бутилбензолсульфонаміду зі сполукою формули 32:



32.

3. Спосіб за п. 2, в якому додатково здійснюють очищення необробленого продукту, одержаного на стадії взаємодії сполуки формули 32 з 3-бром-N-трет-бутилбензолсульфонамідом.

10

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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