



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 78292

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/506

A61K 31/5377 (2007.01)

A61K 31/63

A61P 1/00

A61P 1/16 (2007.01)

A61P 1/18 (2007.01)

A61P 9/00

A61P 9/10 (2007.01)

A61P 11/00

A61P 13/08 (2007.01)

A61P 13/10 (2007.01)

A61P 13/12 (2007.01)

A61P 15/00

A61P 17/00

A61P 17/06 (2007.01)

A61P 17/12 (2007.01)

A61P 17/14 (2007.01)

A61P 19/00

A61P 19/02 (2007.01)

A61P 19/08 (2007.01)

A61P 21/00

A61P 27/02 (2007.01)

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 35/02 (2007.01)

A61P 37/02 (2007.01)

A61P 37/06 (2007.01)

A61P 43/00

C07D 401/14 (2007.01)

C07D 403/04 (2007.01)

C07D 403/14 (2007.01)

C07D 405/14 (2007.01)

C07D 413/04 (2007.01)

C07D 413/14 (2007.01)

C07D 417/14 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАР-
ТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУА-
ЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 4-(ІМІДАЗОЛ-5-ІЛ)-2-(4-СУЛЬФОАНІЛІНО)ПІРИМІДИНУ, ЯКІ МАЮТЬ ІНГІБУЮЧУ ДІЮ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО СДК

1

2

(21) 20041008095

(22) 06.03.2003

(24) 15.03.2007

(86) PCT/GB03/00983, 06.03.2003

(31) 0205693.5

(32) 09.03.2002

(33) GB

(46) 15.03.2007, Бюл. № 3, 2007 р.

(72) Н'юкомб Ніколас Джон, GB, Томас Ендрю Пі-тер, GB

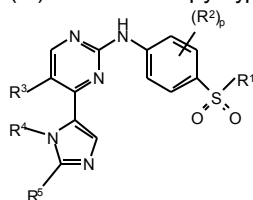
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO, 02/20512, A1, 2002

WO, 02/04429, A1, 2002

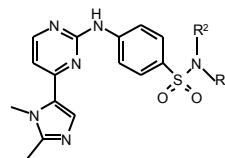
US, 5 521 184, A, 1996

(57) 1. Сполука формули (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) і (IF) загальної структурної формули (I):



де:

і) сполука формули (IA) вибрана з:



(IA)

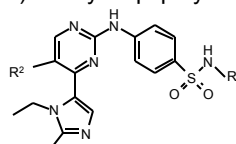
де:

R¹ являє собою 2-(піразоліл-1-іл)етил, 3-(ізоксазол-3-ілокси)пропіл, 2-(ізотіазол-3-ілокі)етил, 2-(тіадіазол-3-ілокі)етил, 1,3-дигідроксипроп-2-іл, 1-метил-1-гідроксиметилетил, 1,1-диметилпропіл, 1-метилциклопропіл, трет-бутил, 2-морфоліно-1,1-диметилетил, 2-піролідін-1-іл-1,1-диметилетил, 2-метилтіо-1,1-диметилетил, 1,3-диметоксипроп-2-іл, 1-метоксипроп-2-іл, 1-гідроксипроп-2-іл, 1-етоксипроп-2-іл, 1-пропоксипроп-2-іл, етоксіетил або 2-метокси-1,1-диметилетил; і

R² являє собою водень;

або R¹ й R² разом утворюють 2,2-диметилазирин-1-іл; або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах in vivo;

ії) сполука формули (IB) вибрана з:



(IB)

(13) C2

(11) 78292

(19) UA

де:

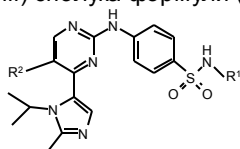
R^1 являє собою пірид-2-илметил, 2-(2-метил-1,2,4-триазол-5-іл)етил, 2-пірид-2-илетил, 2-піридазин-3-ілетил, 2-(3,5-диметилтриазол-4-іл)етил, 2-пірид-3-ілетил, 2-метоксіетил, 3-(5-метилпіразол-4-іл)пропіл, 2-трифторметилпірид-5-илметил, 2-піридазин-4-ілетил, 1,1-диметилпроп-2-ініл, 2-етоксіетил, 2-феноксіетил, 2-(4-метоксифеноксі)етил, 2-(2-метоксифеноксі)етил, 2-(вінілокси)етил, 2-(ізопропокси)етил й 2-(пропокси)етил; і

R^2 являє собою водень або ціано;

або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*;

за умови, що якщо R^1 являє собою 2-метоксіетил, то R^2 являє собою ціано;

iii) сполука формули (IC) вибрана з:



(IC)

де:

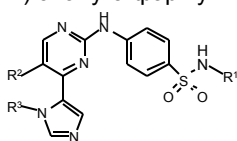
R^1 являє собою водень, гетероцикліл, C_1 - C_6 -алкіл або C_1 - C_6 -алкокси C_1 - C_6 -алкіл; де R^1 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше гідрокси, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілом, N,N -(C_1 - C_6 -алкіл) $_2$ аміно, гетероциклілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом й C_1 - C_6 -алкокси C_1 - C_6 -алкокси; і де, якщо гетероцикліл містить -NH-частину, то атом азоту може бути необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкілом або бензилом;

R^2 являє собою водень, галоген або ціано;

або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*;

за умови, що якщо R^1 являє собою 2-метоксіетил, циклопропілметил або пірид-2-илметил, то R^2 не являє собою водень;

iv) сполука формули (ID) вибрана з:



(ID)

де:

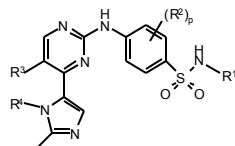
R^1 являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл C_1 - C_3 -алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_1 - C_3 -алкіл; де R^1 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метилом, етилом, метокси, етокси, пропокси, трифторметилом, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси або циклопропілметокси; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH-частину, то атом азоту може бути необов'язково заміщений одним або більше метилом, етилом, ацетилом, 2,2,2-трифторетилом або метоксіетилом;

R^2 являє собою водень, галоген або ціано;

R^3 являє собою C_2 - C_6 -алкіл;

або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*;

v) сполука формули (IE) вибрана з:



(IE)

де:

R^1 являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл C_1 - C_3 -алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_1 - C_3 -алкіл; де R^1 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метилом, етилом, метокси, етокси, пропокси, трифторметилом, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси або циклопропілметокси; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH-частину, то атом азоту може бути необов'язково заміщений одним або більше метилом, етилом, ацетилом, 2,2,2-трифторетилом або метоксіетилом;

R^2 являє собою галоген, ціано, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси;

R^3 являє собою 1-2; де значення R^2 можуть бути однаковими або різними;

R^4 являє собою водень, галоген або ціано;

R^5 являє собою C_1 - C_4 -алкіл;

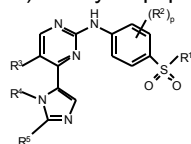
R^6 являє собою C_1 - C_6 -алкіл або C_2 - C_6 -алкеніл; де R^6 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метокси, етокси, пропокси, трифторметилом, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси або циклопропілметокси;

або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*;

за умови, що вказана сполука не являє собою

4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)-2-[2-метокси-4-(N-метилсульфамойл)-5-метиланіліно]піримідин;

vi) сполука формули (IF) вибрана з:



(IF)

де:

R^1 являє собою C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл C_1 - C_3 -алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл C_1 - C_3 -алкіл; де R^1 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метилом, етилом, метокси, етокси, пропокси, трифторметилом, трифторметокси, диметиламіно, 2,2,2-трифторетокси, фенілом або циклопропілметокси; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH-частину, то атом азоту може бути необов'язково заміщений одним або більше метилом, етилом, ацетилом, 2,2,2-трифторетилом або метоксіетилом;

R^2 являє собою галоген, ціано, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси;

R^3 являє собою 0-2; де значення R^2 можуть бути однаковими або різними;

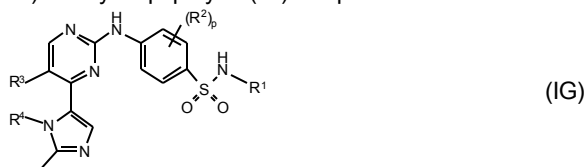
R^4 являє собою водень, галоген або ціано;

R^5 являє собою C_2 - C_6 -алкіл;

R^6 являє собою C_1 - C_6 -алкіл або C_2 - C_6 -алкеніл; де R^6 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метокси, етокси, про-

покси, трифторметилом, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси або циклопропілметокси;
або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*;

vii) сполука формули (IG) вибрана з:



де:

R¹ являє собою C₁-C₄-алкіл, C₂-C₄-алкеніл, C₂-C₄-алкініл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-циклоалкілC₁-C₃-алкіл, гетероциклі або гетероцикліC₁-C₃-алкіл; де R¹ може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метилом, етилом, метокси, етокс, пропокс, трифторметилом, трифторметокси, диметиламіно, 2,2,2-трифторетокси, фенілом або циклопропілметокси; і де, якщо вказаний гетероциклі містить -NH-частину, то атом азоту може бути необов'язково заміщений одним або більше метилом, етилом, ацетилом, 2,2,2-трифторетилом або метоксіетилом;

R² являє собою галоген, ціано, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкокси;

r являє собою 0-2; де значення R² можуть бути однаковими або різними;

R³ являє собою водень, галоген або ціано;

R⁴ являє собою n-пропіл або C₄-C₆-алкіл;

або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

2. Сполука формули (I) відповідно до пункту 1, яка являє собою сполуку формули (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

3. Сполука формули (IA) відповідно до пункту 1, вибрана з:

2-{4-[N-(2-етоксіетил)сульфамойл]аніліно}-4-(1,2-

диметилімідазол-5-іл)піримідину;

2-{4-[N-(трет-бутил)сульфамойл]аніліно}-4-(1,2-

диметилімідазол-5-іл)піримідину;

2-{4-[N-(1-етоксипроп-2-іл)сульфамойл]аніліно}-4-

(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідину;

2-{4-[N-(1-пропоксипроп-2-іл)сульфамойл]аніліно}-4-

(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідину і

2-{4-[N-(1-метилциклопропіл)сульфамойл]аніліно}-4-

(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідину;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

4. Сполука формули (I) відповідно до пункту 1, яка являє собою сполуку формули (IB) або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

5. Сполука формули (IB) відповідно до пункту 1, вибрана з:

4-(1-етил-2-метилімідазол-5-іл)-2-{4-[N-(2-

етоксіетил)сульфамойл]аніліно}піримідину;

2-{4-[N-(2-ізопропоксіетил)сульфамойл]аніліно}-4-

(1-етил-2-метилімідазол-5-іл)піримідину;

2-{4-[N-(2-пропоксіетил)сульфамойл]аніліно}-4-(1-

етил-2-метилімідазол-5-іл)піримідину;

2-{4-[N-(1,1-диметилпроп-2-ініл)сульфамойл]аніліно}-4-(1-етил-2-

метилімідазол-5-іл)піримідину і

2-{4-[N-(2-вінілоксіетил)сульфамойл]аніліно}-4-(1-

етил-2-метилімідазол-5-іл)піримідину;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

6. Сполука формули (I) відповідно до пункту 1, яка являє собою сполуку формули (IC) або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

7. Сполука формули (IC) відповідно до пункту 6 або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*; у якій

R¹ являє собою водень, 2-метоксіетил, метил, 2-етоксіетил, 2-ізопропоксіетил, 2-пропоксіетил, 2-(циклопропілметоксі)етил, 3-(трет-бутоксипропіл,

3-[2-(2-етоксіетоксі)етоксипропіл,

3-(2-метоксіетоксипропіл, карбоксиметил, трет-

бутоксикарбонілметил, 2-гідроксіетил, 2-(N-

метилпіролідін-2-іл)етил, N-етилпіролідін-2-

ілметил, 2-піролідін-1-ілетил, 2-морфоліноетил, 3-

морфолінопропіл, N-бензилпіперидин-4-іл, 2-

піперидин-1-ілетил, 2-диметиламіноетил, 2-

діетиламіноетил або метоксикарбонілметил; і

R² являє собою водень або бром;

за умови, що якщо R¹ являє собою 2-метоксіетил, то R² не являє собою водень.

8. Сполука формули (IC) відповідно до пункту 1, вибрана з:

4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-{4-[N-(2-

етоксіетил)сульфамойл]аніліно}піримідину;

4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-{4-[N-(2-

ізопропоксіетил)сульфамойл]аніліно}піримідину;

4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-{4-[N-(2-

пропоксіетил)сульфамойл]аніліно}піримідину;

4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-{4-[N-(2-

циклопропілметок-

сі)етил)сульфамойл]аніліно}піримідину і

4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-{4-[N-

(метил)сульфамойл]аніліно}піримідину;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

9. Сполука формули (I) відповідно до пункту 1, яка являє собою сполуку формули (ID) або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

10. Сполука формули (ID) відповідно до пункту 9 або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*; у якій

R¹ являє собою циклопропіл, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил або тетрагідрофур-2-илметил;

R² являє собою водень; і

R³ являє собою етил, пропіл або ізопропіл.

11. Сполука формули (ID) відповідно до пункту 1, вибрана з:

4-(1-ізопропілімідазол-5-іл)-2-{4-[N-

(циклопропіл)сульфамойл]аніліно}піримідину;

4-(1-ізопропілімідазол-5-іл)-2-{4-[N-(тетрагідрофур-

2-илметил)сульфамойл]аніліно}піримідину;

4-(1-пропілімідазол-5-іл)-2-{4-[N-(2-

метоксіетил)сульфамойл]аніліно}піримідину;

4-(1-етилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(2-метоксіетил)сульфамойл]аніліно]піримідину і 4-(1-ізопропілімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(2-метоксіетил)сульфамойл]аніліно]піримідину; або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

12. Сполука формули (I) відповідно до пункту 1, яка являє собою сполуку формули (IE) або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

13. Сполука формули (IE) відповідно до пункту 12 або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*; у якій

R¹ являє собою водень або 2-метоксіетил;

R² являє собою фтор;

r являє собою 1;

R³ являє собою водень; i

R⁴ являє собою метил.

14. Сполука формули (IE) відповідно до пункту 1, вибрана з:

2-[4-[N-(2-метоксіетил)сульфамойл]-2-фтораніліно]-4-(1,2-

диметилімідазол-5-іл)піримідину і

2-(4-сульфамойл-2-фтораніліно)-4-(1,2-

диметилімідазол-5-іл)піримідину;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який

здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

15. Сполука формули (I) відповідно до пункту 1, яка являє собою сполуку формули (IF) або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

16. Сполука формули (IF) відповідно до пункту 15 або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*; у якій

R¹ являє собою метил, 3-диметиламінопропіл, 3-метоксипропіл, 3,3,3-трифторпропіл, бутил, бензил, тетрагідрофур-2-илметил, 3-етоксипропіл або 3-морфолінопропіл;

r являє собою 0;

R³ являє собою водень або бром;

R⁴ являє собою ізопропіл; i

R⁵ являє собою метил.

17. Сполука формули (IF) відповідно до пункту 1, вибрана з:

4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-(4-мезиланіліно)піримідину;

4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-

(тетрагідрофур-2-

илметилсульфоніл)аніліно]піримідину;

4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-(3-

етоксипропілсульфоніл)аніліно]піримідину;

4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-(3-

метоксипропілсульфоніл)аніліно]піримідину і

4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-(3-N,N-

диметиламінопропілсульфоніл)аніліно]піримідину;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

18. Сполука формули (I) відповідно до пункту 1, яка являє собою сполуку формули (IG) або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

19. Сполука формули (IG) відповідно до пункту 18 або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*; у якій

R¹ являє собою 2-метоксіетил, 2-етоксіетил або циклопропіл;

r являє собою 0;

R³ являє собою водень; i

R⁴ являє собою n-пропіл або ізобутил.

20. Сполука формули (IG) відповідно до пункту 1, вибрана з:

4-(1-пропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(2-етоксіетил)сульфамойл]аніліно]піримідину;

4-(1-пропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(2-

метоксіетил)сульфамойл]аніліно]піримідину;

4-(1-пропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-

(циклопропіл)сульфамойл]аніліно]піримідину;

4-(1-ізобутил-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(2-

метоксіетил)сульфамойл]аніліно]піримідину і

4-(1-ізобутил-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(2-

етоксіетил)сульфамойл]аніліно]піримідину;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

21. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, за будь-яким з пунктів 1-20, у сполученні з фармацевтично прийнятим розріджувачем або носієм.

22. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, за будь-яким з пунктів 1-20, для застосування в способі терапевтичного лікування людини або тварини.

23. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, за будь-яким з пунктів 1-20, для застосування як лікарський засіб.

24. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, за будь-яким з пунктів 1-20, для приготування лікарського засобу для застосування для забезпечення інгібування клітинного циклу (дії, яка пригнічує проліферацію клітин) у теплокровної тварини, такої як людина.

25. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, за будь-яким з пунктів 1-20, для приготування лікарського засобу для застосування для лікування злоякісних новоутворень (солідних пухлин і лейкозів), фібропроліферативних порушень і порушень диференціації, псоріазу, ревматоїдного артриту, саркоми Капоши, гемангіоми, гострої й хронічної нефропатії, атероми, атеросклерозу, артеріального рестенозу, аутоімунних захворювань, гострих і хронічних запальних процесів, захворювань кісток і захворювань очей із проліферацією судин сітківки.

26. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, за будь-яким з пунктів 1-20, для приготування лікарського засобу для застосування для лікування злоякісного новоутворення.

27. Застосування відповідно до пункту 26, де злоякісне новоутворення вибирають з лейкозу, раку молочної залози, раку легень, раку прямої кишки, раку шлунка, раку передміхурової залози, раку сечового міхура, раку підшлункової залози, раку яєчників, раку печінки, раку нирки, раку шкіри й раку зовнішніх жіночих статевих органів.

28. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, за будь-яким з пунктів 1-20, для застосування для забезпечення інгібування клітинного циклу (дії, яка пригнічує проліферацію клітин) у теплокровної тварини, такої як людина.

29. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, за будь-яким з пунктів 1-20, для застосування для лікування злоякісних новоутворень (солідних пухлин і лейкозів), фібропроліферативних порушень і порушень диференціації, псоріазу, ревматоїдного артриту, саркоми Капоши, гемангіоми, гострої й хронічної нефропатії, атероми, атеросклерозу, артеріального рестенозу, аутоімунних захворювань, гострих і хроніч-

них запальних процесів, захворювань кісток і захворювань очей із проліферацією судин сітківки.

30. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, за будь-яким з пунктів 1-20, для застосування для лікування злоякісного новоутворення.

31. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, за будь-яким з пунктів 1-20, для застосування для лікування лейкозу, раку молочної залози, раку легень, раку прямої кишки, раку шлунка, раку передміхурової залози, раку сечового міхура, раку підшлункової залози, раку яєчників, раку печінки, раку нирки, раку шкіри й раку зовнішніх жіночих статевих органів.

32. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, за будь-яким з пунктів 1-20, для приготування лікарського засобу для застосування для запобігання випадання волосся, яке виникає при лікуванні злоякісних станів фармацевтичними препаратами.

Винахід стосується похідних піримідину, або їх фармацевтично прийнятний солей або складних ефірів, здатних до гідролізу в умовах *in vivo*, які мають інгібуючу дію на клітинний цикл, і, таким чином, є корисними у зв'язку з їх інгібуючою дією на проліферацію клітин (такою як протиракова дія) і тому корисні в способах лікування людини або тварини. Винахід також стосується способів одержання вказаних похідних піримідину, фармацевтичних композицій, які їх містять, і їх застосування для приготування лікарських засобів для застосування для забезпечення дії, яка пригнічує проліферацію клітин, у теплокровної тварини, такої як людина.

Сімейство внутрішньоклітинних білків, відомих як цикліни, відіграють вирішальну роль у клітинному циклі. Синтез і розпад циклінів ретельно контролюється, таким чином, що рівень їх експресії змінюється протягом клітинного циклу. Цикліни зв'язуються із циклін-залежними сериновими/треоніновими кіназами (CDK) і ця асоціація є істотною для активності CDK (таких як CDK1, CDK2, CDK4 та/або CDK6) у клітинах. Незважаючи на те, що певні подробиці об'єднаної дії кожного із цих факторів на регулювання активності CDK відомі погано, рівновага між ними є визначальною для того, буде клітина проходити через клітинний цикл чи ні.

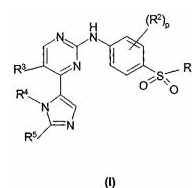
Зараз при дослідженні конвергенції онкогенів і пухлинних супресорних генів було встановлено, що регуляція входження в клітинний цикл є вирішальним регулюючим моментом мітогенезу пухлин. Крім того, виявлене інгібування CDK у багатьох канцерогенних метаболічних шляхах передачі сигналів. Порушення регуляції активності CDK шляхом підвищення активності циклінів та/або видалення ендогенних інгібіторів є важливою лан-

кою між мітогенними метаболічними шляхами передачі сигналів і проліферацією пухлинних клітин.

Таким чином, встановлено, що інгібітор кіназ клітинного циклу, особливо інгібітори CDK2, CDK4 та/або CDK6 (які діють у S-фазі, G1-S й G1-S фазі відповідно) є цінними як селективний інгібітор проліферації клітин, таких як ріст злоякісних клітин ссавців.

Даний винахід ґрунтується на відкритті того, що певні сполуки піримідину несподівано інгібують дії кіназ клітинного циклу, виявляючи вибірковість по відношенню до CDK2, CDK4 й CDK6, і в такий спосіб мають властивості, які пригнічують проліферацію клітин. Такі властивості, як вважають, є цінними при лікуванні хворобливих станів, пов'язаних з порушеннями клітинного циклу й проліферацією клітин, таких як злоякісні новоутворення (солідні пухлини й лейкози), фібропроліферативні порушення й порушення диференціації, псоріаз, ревматоїдний артрит, саркома Капоши, гемангіома, гостра й хронічна нефропатії, атерома, атеросклероз, артеріальний рестеноз, аутоімунні захворювання, гострі й хронічні запальні процеси, захворювання кісток і захворювання очей із проліферацією судин сітківки.

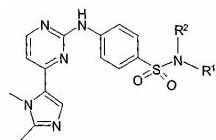
Таким чином, даний винахід забезпечує сполуку формули (IA), (IB), (1C), (ID), (IE) і (IF) наступної загальної структурної формули (I):



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 й p мають значення, вказані далі;

або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

Зокрема, відповідно до даного винаходу, забезпечується сполука формули (IA):



(IA)

де:

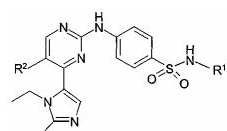
R^1 являє собою 2-(піразоліл-1-іл)етил, 3-(ізоксазол-3-ілокси)пропіл, 2-(ізотіазол-3-ілокси)етил, 2-(тіадіазол-3-ілокси)етил, 1,3-дигідроксипроп-2-іл, 1-метил-1-гідроксиметилетил, 1,1-диметилпропіл, 1-метилциклопропіл, трет-бутил, 2-морфоліно-1,1-диметилетил, 2-піролідин-1-іл-1,1-диметилетил, 2-метилтіо-1,1-диметилетил, 1,3-диметоксипроп-2-іл, 1-метоксипроп-2-іл, 1-гідроксипроп-2-іл, 1-етоксипроп-2-іл, 1-пропоксипроп-2-іл, етоксіетил або 2-метокси-1,1-диметилетил; і

R^2 являє собою водень;

або R^1 й R^2 разом утворюють 2,2-диметилазиридин-1-іл;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується сполука формули (IB):



(IB)

де:

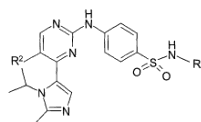
R^1 являє собою пірид-2-илметил, 2-(2-метил-1,2,4-триазол-5-іл)етил, 2-пірид-2-илетил, 2-піридазин-3-илетил, 2-(3,5-диметилтриазол-4-іл)етил, 2-пірид-3-илетил, 2-метоксіетил, 3-(5-метилпіразол-4-іл)пропіл, 2-трифторметилпірид-5-илметил, 2-піридазин-4-илетил, 1,1-диметилпроп-2-ініл, 2-етоксіетил, 2-феноксіетил, 2-(4-метоксифеноксид)етил, 2-(2-метоксифеноксид)етил, 2-(вінілоксид)етил, 2-(ізопропоксид)етил й 2-(пропоксид)етил; і

R^2 являє собою водень або ціано;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*;

за умови, що якщо R^1 являє собою 2-метоксіетил, то R^2 являє собою ціано.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується сполука формули (IC):



(IC)

де:

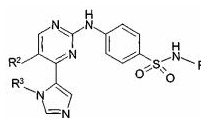
R^1 являє собою водень, гетероцикліл, C_1 - C_6 -алкіл або C_1 - C_6 -алкоксид- C_1 - C_6 -алкіл; де R^1 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше гідрокси, карбокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкоксикарбонілом, N,N -(C_1 - C_6 -алкіл)₂аміно, гетероциклілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом й C_1 - C_6 -алкоксид- C_1 - C_6 -алкокси; і де, якщо гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту може бути необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкілом або бензилом;

R^2 являє собою водень, галоген або ціано;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*;

за умови, що якщо R^1 являє собою 2-метоксіетил, циклопропілметил або пірид-2-илметил, то R^2 не являє собою водень.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується сполука формули (ID):



(ID)

де:

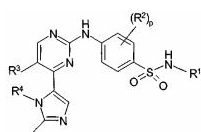
R^1 являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкілд- C_1 - C_3 -алкіл, гетероцикліл або гетероциклілд- C_1 - C_3 -алкіл; де R^1 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метилом, етилом, метокси, етокси, пропокси, трифторметилом, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси або циклопропілметокси; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту може бути необов'язково заміщений одним або більше метилом, етилом, ацетилом, 2,2,2-трифторетилом або метоксіетилом;

R^2 являє собою водень, галоген або ціано;

R^3 являє собою C_2 - C_6 -алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується сполука формули (IE):



(IE)

де:

R^1 являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл- C_1 - C_3 -алкіл; де R^1 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метилом, етилом, метокси, етокси, пропокси, трифторметилом, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси або циклопропілметокси; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту може бути необов'язково заміщений одним або більше метилом, етилом, ацетилом, 2,2,2-трифторетилом або метоксietiлом;

R^2 являє собою галоген, ціано, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси;

R являє собою 1-2; де значення R^2 можуть бути однаковими або різними;

R^3 являє собою водень, галоген або ціано;

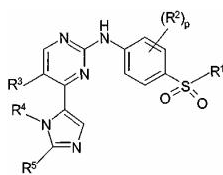
R^4 являє собою C_1 - C_4 -алкіл;

R^5 являє собою C_1 - C_6 -алкіл або C_2 - C_6 -алкеніл; де R^5 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метокси, етокси, пропокси, трифторметилом, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси або циклопропілметокси;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*;

за умови, що вказана сполука не являє собою 4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)-2-[2-метокси-4-(N-метилсульфамойл)-5-метиланіліно]піримідин.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується сполука формули (IF):



(IF)

де:

R^1 являє собою C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл- C_1 - C_3 -алкіл; де R^1 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метилом, етилом, метокси, етокси, пропокси, трифторметилом, трифторметокси, диметиламіно, 2,2,2-трифторетокси, фенілом або циклопропілметокси; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту може бути необов'язково заміщений одним або більше метилом, етилом, ацетилом, 2,2,2-трифторетилом або метоксietiлом;

R^2 являє собою галоген, ціано, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси;

R являє собою 0-2; де значення R^2 можуть бути однаковими або різними;

R^3 являє собою водень, галоген або ціано;

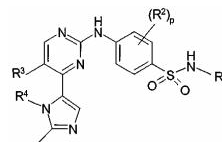
R^4 являє собою C_2 - C_6 -алкіл;

R^5 являє собою C_1 - C_6 -алкіл або C_2 - C_6 -алкеніл; де R^5 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метокси, етокси, про-

покси, трифторметилом, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси або циклопропілметокси;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується сполука формули (IG):



(IG)

де:

R^1 являє собою C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл- C_1 - C_3 -алкіл; де R^1 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метилом, етилом, метокси, етокси, пропокси, трифторметилом, трифторметокси, диметиламіно, 2,2,2-трифторетокси, фенілом або циклопропілметокси; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту може бути необов'язково заміщений одним або більше метилом, етилом, ацетилом, 2,2,2-трифторетилом або метоксietiлом;

R^2 являє собою галоген, ціано, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси;

R являє собою 0-2; де значення R^2 можуть бути однаковими або різними;

R^3 являє собою водень, галоген або ціано;

R^4 являє собою н-пропіл або C_4 - C_6 -алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

В іншому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (IA) (як зображено вище), у якій:

R^1 являє собою 2-(піразоліл-1-іл)етил, 3-(ізоксазол-3-ілокси)пропіл, 2-(тіазол-3-ілокси)етил, 2-(тіадіазол-3-ілокси)етил, 1,3-дигідроксипроп-2-іл, 1-метил-1-гідроксиметилетил, 1,2-диметилпропіл, 1-метилциклопропіл, 2,2-диметилазиридин-1-іл, трет-бутил, 2-морфоліно-1,1-диметилетил, 2-піролідін-1-іл-1,1-диметилетил, 2-метилтіо-1,1-диметилетил, 1,3-диметоксипроп-2-іл, 1-метоксипроп-2-іл, 1-гідроксипроп-2-іл, 1-етоксипроп-2-іл, 1-пропоксипроп-2-іл, етоксietiл або 2-метокси-1,1-диметилетил; і

R^2 являє собою водень;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу забезпечується сполука формули (IB) (як зображено вище), у якій:

R^1 являє собою пірид-2-илметил, 2-(2-метил-1,2,4-триазол-5-іл)етил, 2-пірид-2-илетил, 2-піридазин-3-ілетил, 2-(3,5-диметилтриазол-4-іл)етил, 2-пірид-3-ілетил, 2-метоксietiл, 3-(5-метилпіразол-4-іл)пропіл, 2-трифторметилпірид-5-илметил, 2-піридазин-4-ілетил, 1,1-диметилпропін-

2-іл або 2-етоксіетил; і

R^2 являє собою водень або ціано;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*;

за умови, що якщо R^1 являє собою 2-метоксіетил, то R^2 являє собою ціано.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу забезпечується сполука формули (IC) (як зображено вище), у якій:

R^1 являє собою водень, C_1 - C_6 -алкіл або C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкіл; і

R^2 являє собою водень, галоген або ціано;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*;

за умови, що якщо R^1 являє собою 2-метоксіетил, то R^2 не являє собою водень.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу забезпечується сполука формули (IF) (як зображено вище), у якій:

R^1 являє собою C_1 - C_4 -алкіл, C_2 - C_4 -алкеніл, C_2 - C_4 -алкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл, гетероцикліл або гетероцикліл- C_1 - C_3 -алкіл; де R^1 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метилом, етилом, метокси, етокси, пропокси, трифторметилом, трифторметокси, диметиламіно, 2,2,2-трифторетокси або циклопропілметокси; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту може бути необов'язково заміщений одним або більше метилом, етилом, ацетилом, 2,2,2-трифторетилом або метоксіетилом;

R^2 являє собою галоген, ціано, C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси;

R^3 являє собою 0-2; де значення R^2 можуть бути однаковими або різними;

R^4 являє собою водень, галоген або ціано;

R^5 являє собою C_2 - C_6 -алкіл;

R^6 являє собою C_1 - C_6 -алкіл або C_2 - C_6 -алкеніл; де R^6 може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метокси, етокси, пропокси, трифторметилом, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси або циклопропілметокси;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

У даному винаході термін "алкіл" включає як алкільні групи із прямим ланцюгом, так і з розгалуженим ланцюгом, однак щодо конкретних алкільних груп, таких як "пропіл", маються на увазі тільки групи із прямим ланцюгом. Наприклад, " C_1 - C_6 -алкіл", " C_2 - C_6 -алкіл", " C_1 - C_4 -алкіл" й " C_1 - C_3 -алкіл" включають етил, пропіл й ізопропіл. Приклади " C_4 - C_6 -алкілу" включають трет-бутил, ізобутил і втор-бутил. Однак щодо конкретних алкільних груп, таких як "пропіл", маються на увазі тільки групи із прямим ланцюгом і щодо конкретних алкільних груп з розгалуженим ланцюгом, таких як "ізопропіл", маються на увазі тільки групи з розгалуженим ланцюгом. Аналогічна умова застосовується й щодо інших радикалів, наприклад " C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл" включає циклопропілметил, 1-циклобутилметил й 2-циклопентилметил. Термін "галоген" стосується фтору, хлору, брому і йоду.

Якщо необов'язкові замісники вибрані з "однієї або більше" груп, то мається на увазі, що таке визначення охоплює всі замісники, які можуть бути вибрані з будь-якої із вказаних груп або замісники, які можуть бути вибрані із двох або більше вказаних груп.

"Гетероцикліл" являє собою насичене, частково насичене або ненасичене моноциклічне кільце, яке містить 4-6 атомів, у якому принаймні один атом вибраний з азоту, сірки або кисню, який, якщо спеціально не вказано інакше, може бути зв'язаний з атомом вуглецю або азоту, а кільцевий атом сірки може бути необов'язково окислений, утворюючи S-оксид(и). Прикладами й підходящими значеннями "гетероциклілу" є морфоліно, піперидил, піридил, піраніл, піроліл, ізотіазоліл, тієніл, тіадіазоліл, піперазиніл, тіазолідиніл, тіоморфоліно, піролініл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофурил, імідазоліл, піримідил, піразиніл, піридазиніл й ізоксазоліл. Підходяще "гетероцикліл" являє собою тетрагідрофурил. В іншому варіанті здійснення винаходу, підходяще "гетероцикліл" являє собою піролідиніл, морфоліно, піперидиніл або тетрагідрофурил.

Прикладами " C_1 - C_6 -алкокси" й " C_1 - C_3 -алкокси" є метокси, етокси й пропокси. Прикладами " C_1 - C_6 -алкоксикарбоніл" є метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл. Прикладами "N,N-(C_1 - C_6 -алкокси)₂аміно" є диметиламіно, діетиламіно й метилетиламіно. Прикладами " C_2 - C_6 -алкенілу" й " C_2 - C_4 -алкенілу" є вініл, аліл й 1-пропеніл. Прикладами " C_2 - C_4 -алкінілу" є етиніл, 1-пропініл й 2-пропініл. Прикладами " C_3 - C_6 -циклоалкілу" є циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Прикладами "гетероцикліл- C_1 - C_3 -алкілу" є піридилметил, 3-морфолінопропіл й 2-піримід-2-илетил. Прикладами " C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу" є 2-метоксіетил, етоксиметил, 2-етоксипропіл й 2-етоксіетил. Прикладами " C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкокси" є 2-метоксіетокси, етоксиметокси, 2-етоксипропокси й 2-етоксіетокси.

Підходящою фармацевтично прийнятною сіллю сполуки за винаходом є, наприклад, кислотоадитивна сіль сполуки за винаходом, яка є достатньо основною, наприклад, кислотоадитивна сіль, наприклад, з неорганічною або органічною кислотою, наприклад, соляною, бромистоводневою, сірчаною, фосфорною, трифтороцтовою, лимонною або малеїною кислотою. Крім того, підходяща фармацевтично прийнятна сіль сполуки за винаходом, яка є достатньо кислотною, являє собою сіль лужного металу, наприклад, натрієву або калієву сіль, сіль лужноземельного металу, наприклад, кальцієву або магнієву сіль, сіль амонію, або сіль із органічною основою, яка утворює фізіологічно прийнятний катіон, наприклад, сіль із метиламіном, диметиламіном, триметиламіном, піперидином, морфоліном або трис-(2-гідроксіетил)аміном.

Складний ефір сполуки формули (I), який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, який містить карбоксильну або гідроксильну групу, являє собою, наприклад, фармацевтично прийнятний складний ефір, який гідролізується в організмі людини або тварини з утворенням вихідної кислоти або спирту. Підходящі фармацевтично прийнятні

складні ефіри для карбоксильної групи включають C₁-C₆-алкоксиметилі складні ефіри, наприклад, метоксиметил, C₁-C₆-алканоліоксиметилі складні ефіри, наприклад, півалоліоксиметил, фталідилі складні ефіри, C₃-C₈-циклоалкоксикарбонілоксиC₁-C₆-алкілові складні ефіри, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксietил; 1,3-діоксолен-2-онілметилі складні ефіри, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолен-2-онілметил; і C₁-C₆-алкоксикарбонілоксietилі складні ефіри, наприклад, 1-метоксикарбонілоксietил, і можуть утворюватися будь-якою карбоксильною групою сполук за даним винаходом.

Складний ефір сполуки формули (I), який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, який містить гідроксильну групу, включає неорганічні складні ефіри, такі як фосфатні складні ефіри й α -ацилоксіалкілові прості ефіри й відповідні сполуки, які в результаті розщеплення складного ефіру при гідролізі в умовах *in vivo* утворюють вихідну гідроксильну групу. Приклади α -ацилоксіалкілових простих ефірів включають ацетоксиметокси й 2,2-диметилпропіонілокси-метокси. Прикладами груп, які утворюють складні ефіри, здатні до гідролізу в умовах *in vivo*, для гідроксильної групи є алканолі, бензоїл, фенілацетил і заміщені бензоїл і фенілацетил, алкоксикарбоніл (для одержання алкілкарбонатних складних ефірів), діалкілкарбамоїл й N-(діалкіламіноетил)-N-алкілкарбамоїл (для одержання карбаматів), діалкіламіноацетил і карбоксіацетил. Прикладами замісників біля бензоїлу є морфоліно й піперазино, зв'язані з кільцевим атомом азоту за допомогою метиленової групи в 3-му або 4-му положенні бензоїльного кільця.

Деякі сполуки формули (I) можуть мати хіральні центри та/або геометричні ізомерні центри (E- і Z- ізомери), і мається на увазі, що винахід охоплює всі такі оптичні ізомери, діастереоізомери й геометричні ізомери, які мають інгібуючу дію по відношенню до CDK.

Винахід стосується будь-якої і всіх таутомерних форм сполук формули (I), які мають інгібуючу дію по відношенню до CDK. Зокрема, середній фахівець у даній галузі візьме до уваги, що якщо R⁴ являє собою водень, то імідазольне кільце, як представлено у формулі (I), може таутомеризуватися.

Також мається на увазі, що певні сполуки формули (I) можуть існувати у вигляді сольватів, а також у вигляді несольватованих форм, таких як, наприклад, гідратовані форми. Також мається на увазі, що під обсяг винаходу підпадають всі такі сольватовані форми, які мають інгібуючу дію по відношенню до CDK.

Підходящими значеннями для R¹, R², R³, R⁴, R⁵ й r є наступні значення. Такі значення можуть використовуватися, якщо це є прийнятним, відповідно до будь-яких визначень, пунктів формули або варіантів здійснення, вказаних раніше в даному винаході або надалі.

Для сполук формули (IC).

R¹ являє собою водень або C₁-C₆-алкоксиC₁-C₆-алкіл.

R¹ являє собою метил, метоксietил або етоксietил.

R¹ являє собою водень, метил, етил, пропіл, 2-

метоксietил, 2-етоксietил, 2-пропоксietил, 2-ізопропоксietил, 3-(трет-бутоксi)пропіл, 3-етоксипропіл і піперидиніл; де R¹ може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше гідрокси, карбокси, метокси, метоксикарбонілом, трет-бутоксикарбонілом, диметиламіно, діетиламіно, циклопропілом, 2-етоксietокси, піролідинілом, морфоліно або піперидинілом; і де, якщо вказаний піролідиніл або піперидиніл містить -NH- частину, то атом азоту може бути необов'язково заміщений метилом, етилом або бензилом.

R¹ являє собою водень, 2-метоксietил, метил, 2-етоксietил, 2-ізопропоксietил, 2-пропоксietил, 2-(циклопропілметокси)етил, 2-(трет-бутоксi)пропіл, 3-[2-(2-етоксietокси)етокси]пропіл, 3-(2-метоксietокси)пропіл, карбоксиметил, трет-бутоксикарбоніл метил, 2-гідроксietил, 2-(N-метилпіролідин-2-іл)етил, N-етилпіролідин-2-ілметил, 2-піролідин-1-ілетил, 2-морфоліноетил, 3-морфолінопропіл, N-бензилпіперидин-4-іл, 2-піперидин-1-ілетил, 2-диметиламіноетил, 2-діетиламіноетил або метоксикарбонілметил.

R² являє собою водень або галоген.

R² являє собою водень або бром.

Сполука формули (IC) (як зображено вище), у якій:

R¹ являє собою водень, метил, етил, пропіл, 2-метоксietил, 2-етоксietил, 2-пропоксietил, 2-ізопропоксietил, 3-(трет-бутоксi)пропіл, 3-етоксипропіл і піперидиніл; де R¹ може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше гідрокси, карбокси, метокси, метоксикарбонілом, трет-бутоксикарбонілом, диметиламіно, діетиламіно, циклопропілом, 2-етоксietокси, піролідинілом, морфоліно або піперидинілом; і де, якщо вказаний піролідиніл або піперидиніл містить -NH- частину, то атом азоту може бути необов'язково заміщений метилом, етилом або бензилом; і

R² являє собою водень або галоген;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*;

за умови, що якщо R¹ являє собою 2-метоксietил або циклопропілметил, то R² не являє собою водень.

Сполука формули (IC) (як зображено вище), у якій:

R¹ являє собою водень, 2-метоксietил, метил, 2-етоксietил, 2-ізопропоксietил, 2-пропоксietил, 2-(циклопропілметокси)етил, 3-(трет-бутоксi)пропіл, 3-[2-(2-етоксietокси)етокси]пропіл, 3-(2-метоксietокси)пропіл, карбоксиметил, трет-бутоксикарбонілметил, 2-гідроксietил, 2-(N-метилпіролідин-2-іл)етил, N-етилпіролідин-2-ілметил, 2-піролідин-1-ілетил, 2-морфоліноетил, 3-морфолінопропіл, N-бензилпіперидин-4-іл, 2-піперидин-1-ілетил, 2-диметиламіноетил, 2-діетиламіноетил або метоксикарбонілметил; і

R² являє собою водень або бром;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*;

за умови, що якщо R¹ являє собою 2-метоксietил, то R² не являє собою водень.

Для сполук формули (ID).

R¹ являє собою C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл

або гетероциклілі C₁-C₃-алкіл; де R¹ може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним метокси.

R¹ являє собою циклопропіл, 2-метоксіетил або тетрагідрофур-2-илметил.

R¹ являє собою C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл або гетероциклілі C₁-C₃-алкіл; де R¹ може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метокси або етокси.

R¹ являє собою циклопропіл, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил або тетрагідрофур-2-илметил.

R² являє собою водень.

R³ являє собою етил або ізопропіл.

R³ являє собою етил, пропіл або ізопропіл.

Сполука формули (ID) (як зображено вище), у якій:

R¹ являє собою C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл або гетероциклілі C₁-C₃-алкіл; де R¹ може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метокси або етокси;

R² являє собою водень; і

R³ являє собою етил, пропіл або ізопропіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

Сполука формули (ID) (як зображено вище), у якій:

R¹ являє собою циклопропіл, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил або тетрагідрофур-2-илметил;

R² являє собою водень; і

R³ являє собою етил, пропіл або ізопропіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

Для сполук формули (IE).

R¹ являє собою водень або C₁-C₄-алкіл; де R¹ може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним метокси.

R¹ являє собою водень або 2-метоксіетил.

R² являє собою галоген.

R² являє собою фтор.

р являє собою 1.

R³ являє собою водень.

R⁴ являє собою метил.

Сполука формули (IE) (як зображено вище), у якій:

R¹ являє собою водень або C₁-C₄-алкіл; де R¹ може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним метокси;

R² являє собою галоген;

р являє собою 1;

R³ являє собою водень; і

R⁴ являє собою метил;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

Сполука формули (IE) (як зображено вище), у якій:

R¹ являє собою водень або 2-метоксіетил;

R² являє собою фтор;

р являє собою 1;

R³ являє собою водень; і

R⁴ являє собою метил;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

Для сполук формули (IF).

R¹ являє собою C₁-C₄-алкіл; де R¹ може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метокси, трифторметилом або диметиламіно.

R¹ являє собою метил, 3-диметиламінопропіл, 3-метоксипропіл, 3,3,3-трифторпропіл або бутил.

R¹ являє собою C₁-C₄-алкіл або гетероциклілі C₁-C₃-алкіл; де R¹ може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метокси, етокси, трифторметилом, диметиламіно або фенілом.

R¹ являє собою метил, 3-диметиламінопропіл, 3-метоксипропіл, 3,3,3-трифторпропіл, бутил, бензил, тетрагідрофур-2-илметил, 3-етоксипропіл або 3-морфолінопропіл.

р являє собою 1.

R³ являє собою водень.

R³ являє собою водень або галоген.

R³ являє собою водень або бром.

R⁴ являє собою ізопропіл.

R⁵ являє собою метил.

Сполука формули (IF) (як зображено вище), у якій:

R¹ являє собою C₁-C₄-алкіл або гетероциклілі C₁-C₃-алкіл; де R¹ може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метокси, етокси, трифторметилом, диметиламіно або фенілом;

р являє собою 0;

R³ являє собою водень або галоген;

R⁴ являє собою ізопропіл; і

R⁵ являє собою метил;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

Сполука формули (IF) (як зображено вище), у якій:

R¹ являє собою метил, 3-диметиламінопропіл, 3-метоксипропіл, 3,3,3-трифторпропіл, бутил, бензил, тетрагідрофур-2-илметил, 3-етоксипропіл або 3-морфолінопропіл.

р являє собою 0;

R³ являє собою водень або бром;

R⁴ являє собою ізопропіл; і

R⁵ являє собою метил;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

Для сполук формули (IG).

R¹ являє собою C₁-C₄-алкіл або C₃-C₆-циклоалкіл; де R¹ може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метокси або етокси.

R¹ являє собою 2-метоксіетил, 2-етоксіетил або циклопропіл.

р являє собою 0.

R³ являє собою водень.

R⁴ являє собою н-пропіл або ізобутіл.

Сполука формули (IG) (як зображено вище), у якій:

R¹ являє собою C₁-C₄-алкіл або C₃-C₆-циклоалкіл; де R¹ може бути необов'язково заміщений на атомі вуглецю одним або більше метокси або етокси;

р являє собою 0;

R^3 являє собою водень; і
 R^4 являє собою н-пропіл або ізобутил;
 або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах in vivo.

R^1 являє собою 2-метоксіетил, 2-етоксіетил або циклопропіл;

R являє собою 0;

R^3 являє собою водень; і

R^4 являє собою н-пропіл або ізобутил;

або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах in vivo.

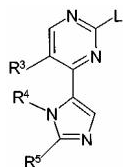
В іншому варіанті здійснення винаходу, переважними сполуками за винаходом є будь-яка із сполук, описаних у прикладах, або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах in vivo.

Переважний варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Для запобігання невизначеності, будь-який варіант здійснення винаходу, описаний у даному описі, який стосується сполуки формули (I), також стосується сполуки формули (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) або (IG).

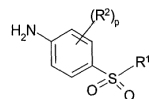
Відповідно до іншого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах in vivo, при цьому спосіб (де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 й р мають значення, якщо спеціально не вказано інакше, як визначено у формулі (I), або де, якщо будь-який з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 й р не визначені у формулі (I), то R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , і/або R^5 являють собою водень й/або р являє собою 0) включає:

Спосіб а) взаємодію піримідину формули (II):



(II)

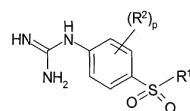
де L являє собою групу, яку витісняють; з аніліном формули (III):



(III)

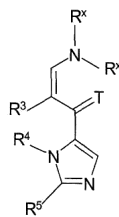
або

Спосіб б) взаємодію сполуки формули (IV):



(IV)

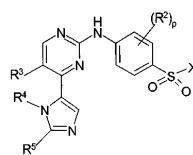
із сполукою формули (V):



(V)

де T являє собою O або S; R^x може бути однаковим або різним й являє собою C_1 - C_6 -алкіл;

Спосіб в) для сполук формули (I), у яких R^1 являє собою аміногрупу або групу R^1 -NH₂; взаємодію піримідину формули (VI):



(VI)

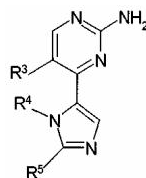
де X являє собою групу, яку витісняють; з аміном формули (VII):



(VII)

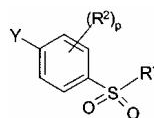
де R^a являє собою водень або R^1 ;

Спосіб г) взаємодію піримідину формули (VIII):



(VIII)

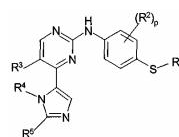
із сполукою формули (IX):



(IX)

де Y являє собою групу, яку витісняють;

Спосіб д) для сполук формули (IF); окиснення сполуки формули (X):



(X)

і потім, при необхідності:

- i) перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I);
- ii) видалення будь-яких захисних груп;
- iii) утворення фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

L являє собою групу, яку витісняють, підходящими значеннями для L є, наприклад, галоген або сульфонілокси група, наприклад хлор, бром, метансульфонілокси або толуол-4-сульфонілокси група.

X являє собою групу, яку витісняють, підходящими значеннями для X є, наприклад фтор або хлор. Переважно X являє собою фтор.

Y являє собою групу, яку витісняють, підходящими значеннями для Y є, наприклад, галоген або сульфонілокси група, наприклад бром, йод або трифторметансульфонілокси група. Переважно Y являє собою йод.

Конкретними умовами реакцій для вищевказаних реакцій є наступні.

Спосіб а) Піримідини формули (II) і аніліни формули (III) можуть реагувати разом:

i) у присутності підходящого розчинника, наприклад кетону, такого як ацетон, або спирту, такого як етанол або бутанол, або ароматичного вуглеводню, такого як толуол або N-метилпіролідін, необов'язково в присутності підходящої кислоти, наприклад неорганічної кислоти, такої як соляна кислота або сірчана кислота, або органічної кислоти, такої як оцтова кислота або мурашина кислота (або підходящої кислоти Льюїса) і при температурі в діапазоні від 0°C до температури флегми, переважно при температурі флегми; або

ii) у стандартних умовах Бухвальда [наприклад, див. J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 й 6066] наприклад у присутності ацетату паладію, у підходящому розчиннику, наприклад в ароматичному розчиннику, такому як толуол, бензол або ксилол, з підходящою основою, наприклад, неорганічною основою, такою як карбонат цезію або органічною основою, такою як трет-бутоксид калію, в присутності підходящого ліганду, такого як 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил і при температурі в діапазоні від 25 до 80°C.

Піримідини формули (II), де L являє собою хлор, можуть бути отримані відповідно до схеми 1:

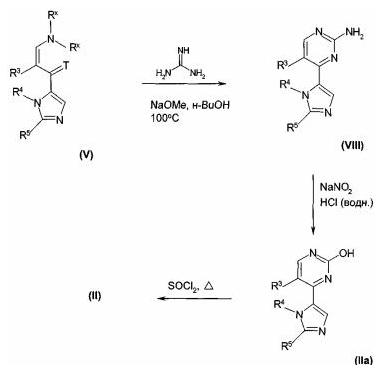


Схема 1

Аніліни формули (III) є комерційно доступними сполуками, або вони відомі з літератури, або вони можуть бути отримані за допомогою стандартних способів, відомих у даній галузі техніки.

Спосіб б) Сполуки формули (IV) і сполуки формули (V) піддаються спільній взаємодії в підходящому розчиннику, такому як N-метилпіролідін або бутанол при температурі в інтервалі 100-200°C, переважно в інтервалі 150-170°C. Реакцію переважно здійснювати в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, метилат натрію або карбонат калію.

Сполуки формули (V) можуть бути отримані відповідно до схеми 2:

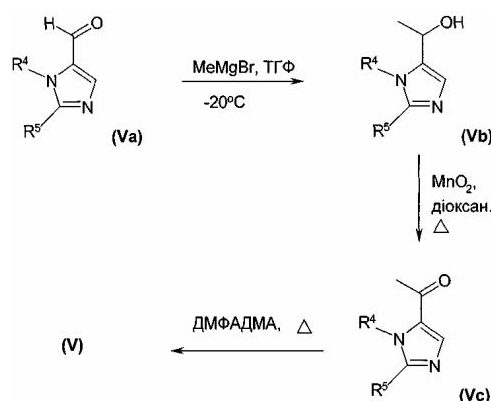


Схема 2

Сполуки формули (IV) і (Va) є комерційно доступними сполуками, або вони відомі з літератури, або вони можуть бути отримані за допомогою стандартних способів, відомих у даній галузі техніки.

Спосіб в) Сполуки формули (VI) і аміни формули (VII) можуть піддаватися спільній взаємодії в присутності інертного розчинника, такого як N-метилпіролідін або піридин, у присутності основи, наприклад, неорганічної основи, такої як карбонат цезію, або в присутності органічної основи, такої як надлишок (VII) і при температурі в інтервалі від 25 до 80°C.

Сполуки формули (VI) (де X являє собою хлор) можуть бути отримані відповідно до схеми 3:

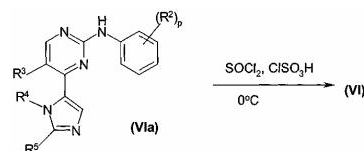


Схема 3

Сполуки формули (Vla) можуть бути отримані у відповідності до способу а, способу б або способу г, але де сполуки (III), (IV) і (IX) не заміщені R¹SO₂.

Спосіб г) Сполуки формули (VIII) і аміни формули (IX) можуть спільно реагувати в стандартних умовах Бухвальда, як описано в способі а.

Синтез сполук формули (VIII) описаний на схемі 1.

Сполуки формули (IX) є комерційно доступними

ми сполуками, або вони відомі з літератури, або вони можуть бути отримані за допомогою стандартних способів, відомих у даній галузі техніки.

Аміни формули (VI) є комерційно доступними сполуками, або вони відомі з літератури, або вони можуть бути отримані за допомогою стандартних способів, відомих у даній галузі техніки.

Спосіб д) Сполуки формули (X) можуть бути окислені в стандартних умовах окислення сірки; наприклад, за допомогою перекису водню й трифтороцтової кислоти при температурі, або оксонію в метанолі й ацетоні; або ізопролоксида титану й гідроперекису кумену в бутилацетаті; при температурі в інтервалі від 0°C до температури флегми, переважно при кімнатній температурі або приблизно при кімнатній температурі.

Сполуки формули (X) можуть бути отримані за допомогою способу, описаного вище для одержання сполуки формули (IF), але де сульфон формули (IF) являє собою сульфід.

В одному варіанті здійснення винаходу, забезпечується спосіб одержання сполуки формули (I), який являє собою спосіб, вибраний із способу а), способу б), способу в) або способу г).

В іншому варіанті здійснення винаходу, забезпечується спосіб одержання сполуки формули (IF), який являє собою спосіб д).

Також слід врахувати, що певні різні кільцеві замісники в сполуках згідно із даним винаходом можуть бути введені за допомогою стандартних реакцій ароматичного заміщення або отримані шляхом модифікації звичайних функціональних груп як перед, так і безпосередньо після способів, описаних вище, і по суті включені у варіант здійснення способу відповідно до винаходу. Такі реакції й модифікації включають, наприклад, введення замісника за допомогою реакції ароматичного заміщення, відновлення замісників, алкілування замісників й окислення замісників. Реагенти й умови реакцій для таких методик добре відомі в галузі хімії. Конкретними прикладами реакцій ароматичного заміщення є введення нітрогрупи за допомогою концентрованої азотної кислоти, введення ацильної групи за допомогою, наприклад, ацилгалогеніду й кислоти Л'юїса (такої як трихлорид алюмінію) в умовах Фріделя Крафта; введення алкільної групи за допомогою алкілгалогеніду й кислоти Л'юїса (такої як трихлорид алюмінію) в умовах Фріделя Крафта; і введення галогенової групи. Конкретними прикладами модифікацій є окислення нітрогрупи до аміногрупи, наприклад, шляхом каталітичної гідрогенізації з нікелевим каталізатором або обробкою залізом у присутності соляної кислоти при нагріванні; окислення алкілтіогрупи до алкілсульфінілу або алкілсульфонілу.

Також слід врахувати, що при здійсненні деяких реакцій, описаних у даному винаході, може бути необхідним/бажаним захищати будь-які чутливі групи в сполуках. Приклади, коли такий захист необхідний або бажаний й підходящі способи захисту відомі фахівцям в даній галузі хімії. Можуть застосовуватися звичайні захисні групи відповідно до стандартних способів [див., наприклад, T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley й Sons, 1991]. Таким чином, якщо реагуючі речовини містять, наприклад, такі групи, як аміно-

група, карбоксильна група або гідроксильна група, може бути бажаним захищати таку групу в деяких реакціях, описаних у даному винаході.

Підходящою захисною групою для аміногрупи або алкіламіногрупи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканоїльна група, така як ацетил, алкоксикарбонільна група, наприклад, метоксикарбонільна, етоксикарбонільна або трет-бутоксикарбонільна група, арилметоксикарбонільна група, наприклад, бензилоксикарбоніл, або ароїльна група, наприклад, бензоїл. Умови зняття захисту для вищезгаданих захисних груп головним чином залежать від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканоїльна або алкоксикарбонільна група або ароїльна група, може бути відщеплена, наприклад, шляхом гідролізу з підходящою основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або натрію. Альтернативно, ацильна група, така як трет-бутоксикарбонільна група може бути відщеплена, наприклад, шляхом обробки підходящою кислотою, такою як соляна, сірчана або фосфорна кислота або трифтороцтова кислота й арилметоксикарбонільна група, така як бензилоксикарбонільна група, може бути відщеплена, наприклад, шляхом гідрування в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі, або шляхом обробки кислотою Л'юїса, наприклад, трис(трифторацетатом) бору. Підходящою альтернативною захисною групою для первинної аміногрупи є, наприклад, фталоїльна група, яка може бути відщеплена шляхом обробки алкіламіном, наприклад, диметиламінопропіламіном, або гідрозином.

Підходящою захисною групою для гідроксильної групи є, наприклад, ацильна група, наприклад, алканоїльна група, така як ацетил, ароїльна група, наприклад, бензоїл, або арилметильна група, наприклад, бензил. Умови зняття захисту для вищезгаданих захисних груп головним чином будуть залежати від вибору захисної групи. Так, наприклад, ацильна група, така як алканоїльна або ароїльна група, може бути відщеплена, наприклад, за допомогою гідролізу з підходящою основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид літію або натрію. Альтернативно, арилметильна група, така як бензильна група, може бути відщеплена, наприклад, шляхом гідрування в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі.

Підходящою захисною групою для карбоксильної групи є, наприклад, естерифікована група, наприклад, метильна або етильна група, яка може бути відщеплена, наприклад, шляхом гідролізу з основою, такою як гідроксид натрію, або, наприклад, трет-бутильна група, яка може бути відщеплена, наприклад, шляхом обробки кислотою, наприклад, органічною кислотою, такою як трифтороцтова кислота, або, наприклад, бензильна група, яка може бути відщеплена, наприклад, шляхом гідрування в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі.

Захисні групи можуть бути відщеплені на будь-якій підходящій стадії синтезу за допомогою звичайних методик, добре відомих в галузі хімії.

Як зазначалося вище, сполуки, описані в даному винаході, мають інгібуючу дію на проліфера-

цію клітин, таку як протиракова дія, яка, як вважають, є результатом інгібуючої дії сполуки на CDK. Такі властивості можуть бути оцінені, наприклад, за допомогою методики, викладеної в WO 02/04429.

Незважаючи на те, що фармакологічні властивості сполук формули (I) відрізняються у зв'язку із структурними відмінностями, у цілому сполуки формули (I) можуть виявляти активність при IC_{50} концентраціях або дозах в інтервалі 250мкМ-1нМ у дослідженні *in vitro*, описаному в WO 02/04429.

Звичайно IC_{50} значення для сполук за винаходом при дослідженні в аналізі SRB, описаному в WO 02/04429, знаходяться в інтервалі від 1мМ до 1нМ.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить похідне піримідину формули (I), або його фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, як описано вище, у сполученні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Композиція може знаходитися у формі, яка придатна для перорального введення, наприклад, у вигляді таблетки або капсули, для парентерального введення (включаючи внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосудинне введення або інфузію), наприклад, у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії, для місцевого введення, у вигляді мазі або пасту, або для ректального введення у вигляді супозиторію.

Загалом, вищенаведені композиції можуть бути приготовлені звичайним способом при використанні звичайних наповнювачів.

Сполука формули (I) звичайно вводиться тепловій тварині в стандартній дозі в діапазоні 5-5000мг на m^2 поверхні тіла тварини, тобто приблизно 0,1-100мг/кг, і звичайно вона є терапевтично ефективною дозою. Стандартна дозована форма, така як таблетка або капсула, звичайно включає, наприклад, 1-250мг активного компонента. Переважно, застосовувана денна доза знаходиться в діапазоні 1-50мг/кг. Однак, денна доза обов'язково залежить від організму, який піддається лікуванню, особливості шляху введення й тяжкості захворювання, яке піддається лікуванню. Отже, оптимальна доза може бути визначена лікарем для кожного пацієнта.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується сполука формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, як описано вище, для застосування в способі терапевтичного лікування людини або тварини.

Нами було виявлено, що сполуки, розкриті в даному винаході, або їх фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, є ефективними інгібіторами клітинного циклу (засобами, які пригнічують проліферацію клітин), ці властивості, як вважають, є результатом їх інгібуючої дії по відношенню до CDK. Таким чином, сполуки згідно із даним винаходом, як очікується, є придатними для лікування захворювань або хворобливих станів, опосередковуваних тільки ферментами CDK або частково

опосередковуваних цими ферментами, тобто сполуки можуть застосовуватися для одержання інгібуючої дії по відношенню до CDK у тепловій тварині, яка потребує такого лікування. Таким чином, сполуки згідно із даним винаходом забезпечують спосіб лікування проліферації злоякісних клітин, який характеризується інгібуванням CDK ферментів, тобто сполуки можуть застосовуватися для одержання антипроліферативної дії, опосередкованої тільки інгібуванням CDK, або частково опосередкованої інгібуванням цього ферменту. Таким чином, сполука за винаходом, як очікується, має значні протиракові властивості, тому що CDK залучені до багатьох розповсюджених видів злоякісних новоутворень у людей, таких як лейкоз і рак молочної залози, легень, товстої кишки, прямої кишки, шлунка, передміхурової залози, сечового міхура, підшлункової залози і яєчників. Отже, вважають, що сполука за винаходом має протиракову дію по відношенню до цих видів злоякісних новоутворень. Крім того, вважають, що сполука згідно із даним винаходом має протиракову активність по відношенню до ряду лейкозів, злоякісних новоутворень лімфоїдної тканини й солідних пухлин, таких як рак і саркоми в таких тканинах, як печінка, нирки, передміхурова залоза й підшлункова залоза. Особливо, такі сполуки за винаходом, як очікується, сприятливо зменшують ріст первинних і рецидивних солідних пухлин, наприклад, товстої кишки, молочної залози, передміхурової залози, легень і шкіри. Більш переважно, такі сполуки за винаходом, або їх фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, як вважають, інгібують ріст тих первинних і рецидивних солідних пухлин, які пов'язані з CDK, особливо тих пухлин, які істотно залежні від CDK для їх росту й поширення, включаючи, наприклад, певні пухлини товстої кишки, молочної залози, передміхурової залози, легень, зовнішніх жіночих статевих органів й шкіри. Переважно, "злоякісне новоутворення" вибирають із лейкозу, раку молочної залози, раку легень, раку прямої кишки, раку шлунка, раку передміхурової залози, раку сечового міхура, раку підшлункової залози, раку яєчників, раку печінки, раку нирки, раку шкіри й раку зовнішніх жіночих статевих органів.

Також вважають, що сполука згідно із даним винаходом є ефективною по відношенню до багатьох інших захворювань, пов'язаних із проліферацією клітин, включаючи лейкози, фібропроліферативні порушення й порушення диференціації, псоріаз, ревматоїдний артрит, саркому Капоши, гемангіому, гостру й хронічну нефропатію, атерому, атеросклероз, артеріальний рестеноз, аутоімунні захворювання, гострі й хронічні запальні процеси, захворювання кісток і захворювання очей із проліферацією судин сітківки.

Таким чином, відповідно до цього варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, як описано вище, для застосування як лікарський засіб; і застосування сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, як описано вище, для приготування

лікарського засобу для застосування для забезпечення інгібування клітинного циклу (дії, яка пригнічує проліферацію клітин) у теплокровної тварини, такої як людина. Переважно, інгібуюча дія забезпечується шляхом запобігання входження в S-фазу або проходження через S-фазу шляхом інгібування CDK2, CDK4 та/або CDK6, особливо CDK2.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується сполука формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, як описано вище, для приготування лікарського засобу для застосування для лікування злоякісних новоутворень (солідних пухлин і лейкозів), фібропроліферативних порушень і порушень диференціації, псоріазу, ревматоїдного артриту, саркоми Капоши, гемангіоми, гострої й хронічної нефропатії, атероми, атеросклерозу, артеріального рестенозу, аутоімунних захворювань, гострих і хронічних запальних процесів, захворювань кісток і захворювань очей із проліферацією судин сітківки, переважно для лікування злоякісних новоутворень.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується спосіб інгібування клітинного циклу (дії, яка пригнічує проліферацію клітин) у теплокровної тварини, такої як людина, що потребує такого лікування, який передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки, як визначено безпосередньо вище. Переважно, інгібуюча дія забезпечується шляхом запобігання входження в S-фазу або проходження через S-фазу шляхом інгібування CDK2, CDK4 та/або CDK6, особливо CDK2.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується спосіб інгібування клітинного циклу (дії, яка пригнічує проліферацію клітин) у теплокровної тварини, такої як людина, що потребує такого лікування, який передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, як описано вище. Переважно, інгібуюча дія забезпечується шляхом запобігання входження в S-фазу або проходження через S-фазу шляхом інгібування CDK2, CDK4 та/або CDK6, особливо CDK2.

Відповідно до додаткового варіанта здійснення винаходу, забезпечується спосіб лікування злоякісних новоутворень (солідних пухлин і лейкозів), фібропроліферативних порушень і порушень диференціації, псоріазу, ревматоїдного артриту, саркоми Капоши, гемангіоми, гострої й хронічної нефропатії, атероми, атеросклерозу, артеріального рестенозу, аутоімунних захворювань, гострих і хронічних запальних процесів, захворювань кісток і захворювань очей із проліферацією судин сітківки, у теплокровної тварини, такої як людина, що потребує такого лікування, який передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, як описано вище.

Переважно забезпечується спосіб лікування злоякісного новоутворення в теплокровної твари-

ни, такої як людина, що потребує такого лікування, який передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, як описано вище.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, як визначено вище, у сполученні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм для застосування для забезпечення інгібування клітинного циклу (дії, яка пригнічує проліферацію клітин) у теплокровної тварини, такої як людина.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, як визначено вище, у сполученні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм для застосування для лікування злоякісних новоутворень (солідних пухлин і лейкозів), фібропроліферативних порушень і порушень диференціації, псоріазу, ревматоїдного артриту, саркоми Капоши, гемангіоми, гострої й хронічної нефропатії, атероми, атеросклерозу, артеріального рестенозу, аутоімунних захворювань, гострих і хронічних запальних процесів, захворювань кісток і захворювань очей із проліферацією судин сітківки, у теплокровної тварини, такої як людина.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, як визначено вище, у сполученні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм для застосування для лікування злоякісного новоутворення в теплокровної тварини, такої як людина.

Перешкоджання початку синтезу ДНК у клітинах шляхом інгібування основної ініціюючої дії в S-фазі, такої як ініціювання CDK2, також може бути корисним для захисту нормальних клітин організму від токсичної дії фармацевтичних засобів, які діють специфічно на клітинний цикл. Інгібування CDK2 або 4 може запобігати проходженню нормальних клітин через клітинний цикл, що може обмежувати токсичну дію фармацевтичних засобів, які діють специфічно в клітинному циклі, а саме які діють в S-фазі, G2 або в мітозі. Така захисна дія може приводити до запобігання випадання волосся, що звичайно пов'язане із введенням таких засобів.

Таким чином, в подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (I), як визначено вище, або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, для застосування як засіб, який захищає клітини.

Таким чином, в подальшому варіанті здійснення винаходу забезпечується сполука формули (I), як визначено вище, або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, для застосування для запобі-

гання випадання волосся, яке виникає при лікуванні злоякісних станів фармацевтичними препаратами.

Прикладами фармацевтичних засобів для лікування злоякісних станів, які, як відомо, викликають випадання волосся, є алкілувальні засоби, такі як іфосфамід і циклофосфамід; антиметаболіти, такі як метотрексат, 5-фторурацил, гемцитабін і цитарабін; алкалоїди барвінку і їх аналоги, такі як вінкристин, вінбластин, віндезин і вінорелбін; таксани, такі як паклітаксел і доцетаксел; інгібітори топоізомерази I, такі іринотекан і топотекан; цитотоксичні антибіотики, такі як доксорубіцин, даунорубіцин, мітоксантрон, актиноміцин-D і мітоміцин; і інші, такі як етопозид і третиноїн.

В іншому варіанті здійснення винаходу, сполука формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, може вводитися в сполученні з одним або декількома іншими фармацевтичними препаратами. У цьому випадку, сполука формули (I) може вводитися системно або несистемно. Переважно, сполука формули (I) може вводитися несистемно, наприклад, за допомогою місцевого введення.

Отже, у додатковому варіанті здійснення винаходу, забезпечується спосіб запобігання випадання волосся при лікуванні одного або більше злоякісних станів за допомогою фармацевтичних препаратів у теплокровної тварини, такої як людина, який передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*.

У додатковому варіанті здійснення винаходу, забезпечується спосіб запобігання випадання волосся при лікуванні одного або більше злоякісних станів за допомогою фармацевтичних препаратів, у теплокровної тварини, такої як людина, який передбачає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, з одночасним, послідовним або окремим введенням ефективної кількості вказаного фармацевтичного препарату.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується фармацевтична композиція для застосування для запобігання випадання волосся, що виникає при лікуванні злоякісних станів фармацевтичними препаратами, яка містить сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, і вказаний фармацевтичний препарат у сполученні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується набір, який містить сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, і фармацевтичний засіб для лікування злоякісних станів, який, як відомо, викликає випадання волосся.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується набір, який містить:

а) сполуку формули (I), її фармацевтично при-

йнятну сіль або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, у першій одиничній дозованій формі;

б) фармацевтичний засіб для лікування злоякісних станів, який, як відомо, викликає випадання волосся; у другій одиничній дозованій формі; і

с) ємність, у якій містяться вказані перші й друга дозовані форми. Відповідно до подальшого варіанта здійснення винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, для приготування лікарського засобу для запобігання випадання волосся, яке виникає при лікуванні злоякісних станів фармацевтичними препаратами.

Відповідно до подальшого варіанта здійснення даного винаходу, забезпечується комбіноване лікування для запобігання випадання волосся, яке включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, який здатний до гідролізу в умовах *in vivo*, необов'язково в сполученні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, з одночасним, послідовним або окремим введенням ефективної кількості фармацевтичного препарату для лікування злоякісних станів у теплокровної тварини, такої як людина.

Як було вказано вище, доза, необхідна для лікування або профілактики конкретного захворювання, зв'язаного із проліферацією клітин, обов'язково залежить від організму, який піддається лікуванню, шляху введення й тяжкості захворювання, яке піддається лікуванню. Застосовувана щоденна доза знаходиться в діапазоні, наприклад, 1-100мг/кг, переважно 1-50мг/кг.

Інгібуюча дія по відношенню до CDK, описана вище, може застосовуватися у вигляді монотерапії, або, додатково до сполуки за винаходом, можна застосовувати одна або декілька інших речовин або лікувань. Таке комбіноване лікування може здійснюватися шляхом одночасного, послідовного або окремого введення окремих компонентів для лікування. У медичній онкології є звичайною практикою застосовувати комбінацію різних форм лікування для лікування кожного пацієнта із злоякісним новоутворенням. У медичній онкології іншим(и) компонентом(ами) для такого спільного лікування додатково до лікування, яке забезпечує інгібування клітинного циклу, описаного вище, можуть бути: хірургія, променева терапія або хіміотерапія. Така хіміотерапія може охоплювати три основні категорії терапевтичних засобів:

(i) інші засоби, які інгібують клітинний цикл, які діють за таким же механізмом, або мають інший механізм дії, який відрізняється від описаного в даному винаході вище;

(ii) цитостатичні засоби, такі як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен і йодоксифен), прогестогени (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летразол, воразол й екземестан), антипрогестогени, антиандрогени (наприклад, флутамід, нілутамід, бікалутамід, ципротерон ацетат), агоністи LHRH й антагоністи (наприклад, ацетат гозереліну, лупролід), інгібітори

тестостерон-5 α -дигідроредуктази (наприклад, фінастерид), антиінвазійні засоби (наприклад, інгібітори металопротеїнази, такі як маримастат й інгібітори функції рецептора урокіназного активатора плазміногену) і інгібітори дії фактора росту (такі фактори росту включають наприклад, фактор росту похідних тромбоцитів і фактор росту гепатоцитів, такі інгібітори включають антитіла до фактора росту, антитіла до рецептора фактора росту, інгібітори тирозинкінази й інгібітори серин/треонин кінази); і

(iii) антипроліферативні/протипухлинні лікарські засоби і їх сполучення, які застосовуються в медичній онкології, такі як антиметаболіти (наприклад, антифолати, такі як метотрексат, фторпіримідини, такі як 5-фторурацил, пурин й аналоги аденозину, арабінозид цитозину); протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі як доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин й ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиномицин, мітраміцин); похідні платини (наприклад, цисплатин, карбоплатин); алкілувальні засоби (наприклад, азотний іприт, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфан, циклофосфамід, іфосфамід, нітрозосечовини, тіотепа); антимітотичні засоби (наприклад, алкалоїди барвінку, такі як вінкристин, і таксоїди, такі як таксол, таксотер); інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, такі етопозид і теніпозид, амсакрин, топотекан). Відповідно до цього варіанта здійснення винаходу, забезпечується фармацевтичний продукт, який містить сполуку формули (I), як визначено вище, і додаткову протипухлинну речовину, як визначено вище, для спільного лікування злоякісного новоутворення.

Додатково до їх застосування в терапевтичній медицині, сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі також корисні як фармацевтичні засоби для розвитку й стандартизації тестових систем в умовах *in vitro* й *in vivo* для оцінки дій інгібіторів активності клітинного циклу в лабораторних тварин, таких як коти, собаки, кролики, мавпи, щури й миші, як компонент пошуку нових терапевтичних засобів.

В інших вищевказаних варіантах фармацевтичної композиції, способу, методу, застосування й приготування лікарського засобу також застосовуються альтернативні й переважні варіанти здійснення сполук, описані в даному винаході.

Деякі проміжні продукти, описані в даному винаході, є новими, і, отже, забезпечують подальший варіант здійснення винаходу. Наприклад, додатковий варіант здійснення винаходу стосується сполуки формули (X). Переважною сполукою формули (X) є 4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-(метилтіо)аніліно]піримідин (спосіб 86).

Приклади

Далі винахід ілюструється наступними прикладами, які не обмежують його обсяг, у яких, якщо спеціально не вказано інакше:

(i) температура наведена в градусах Цельсія (°C); дії здійснювали при кімнатній температурі або при температурі навколишнього середовища, тобто при температурі в діапазоні 18-25°C;

(ii) органічні розчини висушували над безводним сульфатом магнію, випаровування розчинника здійснювали на роторному випарнику при зниже-

ному тиску (600-4000Па; 4,5-30мм.рт.ст.) при температурі бані до 60°C;

(iii) хроматографію здійснювали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі; тонкошарову хроматографію (ТШХ) здійснювали на силікагелевих пластинках;

(iv) у цілому, хід реакцій відслідковували за допомогою ТШХ і час реакції наведений тільки з метою ілюстрації;

(v) структуру кінцевих продуктів підтверджували за допомогою спектра протонного ядерного магнітного резонансу (ЯМР) і/або мас-спектральних даних;

(vi) виходи представлені тільки з метою ілюстрації й необов'язково, що їх можна одержати при ретельному здійсненні способу; приготування може повторюватися, якщо необхідна додаткова кількість речовини;

(vii) дані ЯМР, якщо вони наведені, представлені у вигляді дельта-значень для основних визначальних протонів, вказаних у вигляді част, на млн (ppm) відносно тетраметилсилану (ТМС) як внутрішнього еталону, визначених при 300МГц із застосуванням обробленого дейтерієм диметилсульфоксиду (DMCO-d₆) як розчинника, якщо спеціально не вказано інакше;

(viii) хімічні символи мають звичайні значення; застосовуються одиниці й символи SI;

(ix) співвідношення розчинників представлено у вигляді об'ємних значень (об./об.); і

(x) мас-спектрометричний аналіз здійснювали при енергії електронів 70eV методом хімічної іонізації (CI), використовуючи зонд прямого опромінення; де вказану іонізацію здійснювали шляхом іонізації електронним ударом (EI), бомбардування швидкими атомами (FAB) або електророзпилювальних іонізації (ESP); представлені значення для маси/заряду (m/z); звичайно наведені тільки для іонів, які вказані у вихідній масі й, якщо не вказано інакше, мас-іон представлений у дужках у вигляді (MH)⁺;

(xi) якщо спеціально не вказано інакше, сполуки, які містять асиметрично заміщений атом вуглецю та/або сірки, не розділяються;

(xii) якщо описуваний синтез є аналогічним до описаного в попередньому прикладі, то застосовувані кількості являють собою мілімолярні співвідношення, еквівалентні по відношенню до застосовуваних в попередньому прикладі;

(xvi) використані наступні скорочення:

DMFADMA - диметилформамід диметилацетат;

DMFA - диметилформамід;

EtOAc - етилацетат;

ефір - простий діетиловий ефір;

MeOH - метанол; і

DXM - дихлорметан;

xvii) якщо посилаються на колонку Isolute SCX-2, то під цим розуміють "іонообмінний" екстракційний картридж для абсорбції лужних сполук, тобто поліпропіленову трубку, яка містить сильний катіонообмінний сорбент на основі бензолсульфонової кислоти, що застосовується відповідно до інструкцій виробника, отриманий від International Sorbent Technologies Limited, Dyffryn Business Park, Hengeod, Mid Glamorgan, UK, CF82 7RJ;

xviii) якщо посилаються на амінову колонку Isolute, то під цим розуміють "іонообмінний" екстракційний картридж для абсорбції кислих компонентів, тобто поліпропіленову трубку, яка містить аminosилан, ковалентно зв'язаний із частками діоксиду кремнію, що застосовується відповідно до інструкцій виробника, отриманий від International Sorbent Technologies Limited, Dyffryn Business Park, Hengoed, Mid Glamorgan, UK, CF82 7RJ; i

xi) якщо посилаються на колонку Chemelut, то під цим розуміють екстракційний картридж для видалення води, тобто поліпропіленову трубку, яка містить діатомову землю, що застосовується відповідно до інструкцій виробника, отриманий від Varian, Harbor City, California, USA.

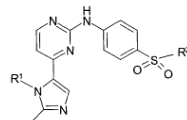
Приклад 1

4-(1-Етил-2-метилімідазол-5-іл)-2-{4-[N-(2-етоксіетил)сульфамойл]аніліно}піримідин

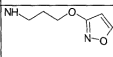
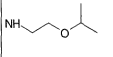
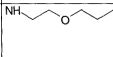
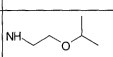
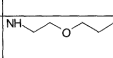
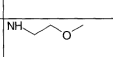
Хлорсульфонову кислоту (280мкл, 4ммоль) по краплях додавали до розчину 2-аніліно-4-(1-етил-2-метилімідазол-5-іл)піримідину (спосіб 30; 279мг, 1ммоль) у тіонілхлориді (5мл), охолоджену при 0°C, і суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин, потім нагрівали при 90°C протягом 90 хвилин. Леткі компоненти видаляли шляхом випарювання й залишок висушували у високому вакуумі (<2мм.рт.ст.) протягом 1 години. Отриману тверду речовину поміщали в азот і додавали розчин 2-етоксіетиламіну (356мг, 4ммоль) і діетилметиламіну (1мл, 15ммоль) в MeOH (3мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин і леткі компоненти випарювали у вакуумі. Додавали воду (20мл) і екстрагували ДХМ (2x25мл). ДХМ висушували й випарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи ДХМ:MeOH (100:0 підвищуючи полярність до 97:3), одержуючи білу піну. Білу піну розчиняли в MeOH (3мл) і обробляли 1М HCl в ефірі (0,55мл, 0,55ммоль). Розчинник випарювали у вакуумі й отриману тверду речовину розтирали в порошок з ефіром, збирали шляхом фільтрації й висушували у вакуумі при 60°C, одержуючи вказану в заголовку сполуку (128мг, 47%) у вигляді жовтої твердої речовини. ЯМР: 1,05 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 4,76 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,14 (brs, 1H); m/z 431.

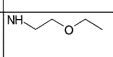
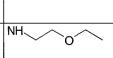
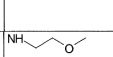

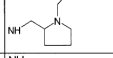
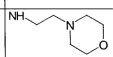
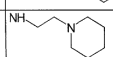


Приклади 2-41

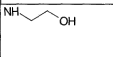
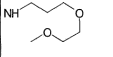
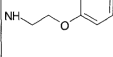
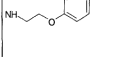
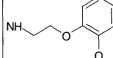
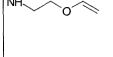
Наступні сполуки одержували за допомогою методики із прикладу 1, використовуючи підходящий амін й 2-аніліно-4-(1-етил-2-метилімідазол-5-іл)піримідин (спосіб 30; приклади 2-11, 15, 16, 31-34), 2-аніліно-4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідин (спосіб 34; приклади 12-14), 2-аніліно-4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)піримідин (спосіб 31; приклади 17, 18, 23-30 й 35-41), 2-аніліно-4-[1-(2-метилпропіл)-2-метилімідазол-5-іл]піримідин (спосіб 38; приклади 19-20) і 2-аніліно-4-(2-метил-1-пропіллімідазол-5-іл)піримідин (спосіб 37; приклади 21-22).

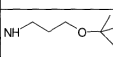
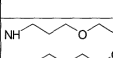
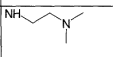
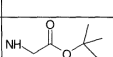
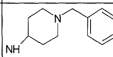
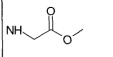



Пр.	R ¹	R ²	ЯМР	M/z
2 ²	Et	NH	1,28 (t, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 4,74 (q, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,88 (t, 4H), 8,42 (t, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 10,19 (s, 1H)	464
3 ³	Et	NH	1,28 (t, 3H), 1,40 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,91 (s, 1H), 4,72 (q, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,83 (d+m, 3H), 8,43 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,11 (s, 1H)	425
4 ⁴	Et	NH	1,30 (t, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,18 (d, 2H), 5,78 (q, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 10,18 (s, 1H)	518
5 ⁵	Et	NH	1,25 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 4,73 (q, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,20 (s, 1H)	468
6 ⁵	Et	NH	1,25 (t, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 4,72 (q, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,65 (d, 1H), 10,15 (s, 1H)	464
7 ⁶	Et	NH	1,25 (t, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,18 (q, 2H), 4,72 (q, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,88 (d, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,15 (d, 1H), 10,18 (s, 1H)	465
8 ⁷	Et	NH	1,24 (t, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,50 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 4,72 (q, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,18 (s, 1H)	481
9 ⁸	Et	NH	1,25 (t, 3H), 1,54 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,34 (t, 2H), 2,72 (m, 5H), 4,72 (q, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,12 (s, 1H)	481
10 ⁹	Et	NH	1,25 (t, 3H), 2,70 (m, 5H), 2,81 (t, 2H), 3,08 (m, 2H), 4,72 (q, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,71 (d+s, 3H), 7,89 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,19 (d, 2H), 10,14 (s, 1H)	465
11	Et	NH	1,20 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,58 (q, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,84 (d, 2H), 8,41 (d, 2H), 9,80 (s, 1H)	450
12 ¹⁰	Me	NH	2,35 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,93 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,95 (s, 1H)	473
13 ¹¹	Me	NH	2,35 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,9 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,9 (s, 1H)	472

Пр.	R ¹	R ²	ЯМР	M/z
14	Me		1,84 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,20 (t, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,50 (brs, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,95 (s, 1H)	468 (M-H) ⁺
15	Et		1,03 (d, 6H), 1,28 (t, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,86 (q, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,46 (m, 1H), 4,74 (q, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,12 (s, 1H)	445
16	Et		0,81 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,44 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,88 (q, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 4,72 (q, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,12 (s, 1H)	445
17	i-Pr		1,01 (d, 6H), 1,50 (d, 6H), 2,79 (s, 3H), 2,84 (q, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,50 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,17 (s, 1H)	459
18	i-Pr		0,88 (t, 3H), 1,42 (quin, 2H), 1,51 (d, 6H), 2,77 (s, 3H), 2,87 (q, 2H), 3,23 (t, 2H), 5,55 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,17 (s, 1H)	459
19	i-Bu		(400 МГц) 0,69 (d, 6H), 1,78 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 4,60 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,20 (s, 1H)	445

Пр.	R ¹	R ²	ЯМР	M/z
20	i-Bu		(400 МГц) 0,72 (d, 6H), 1,06 (t, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,89 (q, 2H), 3,36 (m, 4H), 4,60 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,20 (s, 1H)	459
21	n-Pr		0,70 (t, 3H), 1,03 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,86 (t, 2,04), 3,32 (m, 4H), 4,69 (t, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 10,25 (s, 1H)	445
22	n-Pr		0,70 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 3,16 (m, 3H), 3,30 (t, 2H), 4,68 (t, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,19 (s, 1H)	431
23	i-Pr			484
24	i-Pr			484
25	i-Pr			470
26	i-Pr			486
27	i-Pr			500
28	i-Pr			484

Пр.	R ¹	R ²	ЯМР	M/z
29	i-Pr		1,48 (d, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 4,62 (t, 1H), 5,68 (sept, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,89 (s, 1H)	417
30	i-Pr		1,55 (m, 8H), 2,78 (m, 5H), 3,18 (s, 3H), 3,36 (m, 6H), 5,58 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,19 (s, 1H)	488
31	Et		1,22 (t, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,74 (m, 2H), 6,85 (m, 3H), 7,22 (t, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 10,24 (s, 1H)	479
32	Et		1,26 (t, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,88 (t, 2H), 4,73 (m, 2H), 6,78 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,89 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,18 (s, 1H)	509
33	Et		1,26 (t, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,93 (3,08), 3,73 (s, 3H), 3,95 (t, 2H), 4,74 (m, 2H), 6,88 (m, 4H), 7,38 (d, 1H), 7,77 (d, 3H), 7,91 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,20 (s, 1H)	509
34	Et		1,19 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,99 (q, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,95 (dd, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,57 (m, 2H), 6,43 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,81 (s, 1H)	429

Пр.	R ¹	R ²	ЯМР	M/z
35	i-Pr		1,05 (s, 9H), 1,52 (m, 8H), 2,06 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 5,49 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,20 (s, 1H)	487
36	i-Pr		1,04 (t, 3H), 1,54 (m, 8 H), 2,80 (m, 5H), 3,38 (m, 12H), 5,58 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 10,20 (s, 1H)	547
37	i-Pr			444
38	i-Pr			472
39	i-Pr		1,30 (s, 9H), 1,47 (d, 6H), 3,53 (d, 2H), 5,65 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,85 (m, 3H), 8,45 (d, 1H), 9,86 (s, 1H)	487
40	i-Pr			546
41	i-Pr		1,46 (d, 6H), 3,26 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 5,66 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,87 (s, 1H)	445

¹ Виділена у вигляді вільної основи

² Очищена шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:МеОН (96:4)

³ Очищена шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:МеОН (98:2 підвищуючи полярність до 96:4)

⁴ Очищена шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:МеОН (95:5)

⁵ Очищена шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:МеОН (98:2 підвищуючи полярність до 90:10). Залишок додатково очищали шляхом флеш-хроматографії на основі оксиду алюмінію ДХМ:МеОН (90:10)

⁶ Додавали воду (15мл), підлужували насиченим розчином бікарбонату натрію до значення рН 8, екстрагували в EtOAc (5×15мл). Органічні речовини промивали соляним розчином (10мл), зневоднювали випарюванням.

⁷ Очищена шляхом флеш-хроматографії на основі оксиду алюмінію ДХМ:МеОН (96:4 підвищуючи полярність до 80:20).

⁸ Очищена шляхом флеш-хроматографії на основі оксиду алюмінію ДХМ:МеОН (98:2 підвищуючи полярність до 90:10).

⁹ Очищена шляхом флеш-хроматографії на основі оксиду алюмінію ДХМ:МеОН (96:4 підвищуючи полярність до 90:10). Залишок додатково очищали шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію (ДХМ:МеОН (97:3)):аміак (100:0 підвищуючи полярність до 99:1)

¹⁰ Очищена за допомогою амінової колонки Isolute

¹¹ Перекристалізували з МеОН

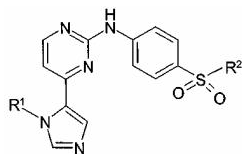
¹² Вихідний амін - спосіб 78

¹³ Вихідний амін - спосіб 79

¹⁴ Вихідний амін - JACS 1950, 72, 3539

Приклади 42-45

Наступні сполуки одержували за допомогою методики із прикладу 1, використовуючи підходящий амін й 2-аніліно-4-(1-пропілімідазол-5-іл)піримідин (спосіб 36; приклади 42, 44 й 45) і 2-аніліно-4-(1-етилімідазол-5-іл)піримідин (спосіб 32; приклад 43).



Пр.	R ¹	R ²	ЯМР	M/z
42	n-Pr		0,74 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,86 (q, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 4,69 (t, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,17 (s, 1H)	417
43	Et		1,04 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,84 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 4,74 (q, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,20 (s, 1H)	417
44	n-Pr		0,72 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,70 (sext, 2H), 2,85 (q, 2H), 3,31 (q, 4H), 4,69 (t, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,47 (s, 2H), 8,66 (d, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,16 (s, 1H)	431
45	n-Pr		0,73 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 3,55 (q, 1H), 3,67 (q, 1H), 3,80 (quin, 1H), 4,70 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,50 (s, 2H), 8,67 (d, 1H), 9,30 (s, 1H), 10,17 (s, 1H)	443

Приклад 46

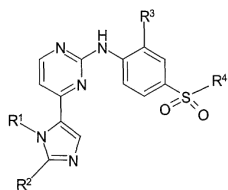
4-(1-Етилімідазол-5-іл)-2-{4-[N-(циклопропіл)сульфамойл]аніліно}піримідин

Хлорсульфонову кислоту (250мкл, 3,6ммоль) по краплях додавали до розчину 2-аніліно-4-(1-етилімідазол-5-іл)піримідину (спосіб 32; 250мг, 0,9ммоль) у тіонілхлориді (5мл), охолоджену при 0°C, і суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин, потім нагрівали при 90°C протягом 90 хвилин. Леткі компоненти видаляли шляхом випарювання й залишок висушували у високому вакуумі (<2мм.рт.ст.) протягом 1 години. Отриману тверду речовину поміщали в азот і додавали розчин циклопропіламіну (1мл, 13,5ммоль) в МеОН (4мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин і леткі компоненти випарювали у вакуумі. Додавали воду (20мл) і отриману тверду речовину промивали водою (2×10мл), ефіром (2×10мл) і висушували у вакуумі при 60°C протягом 18 годин. Отриману тверду речовину розчиняли в МеОН (4мл) і обробляли 1М HCl в ефірі (0,62мл, 0,62ммоль). Розчинник випарювали у вакуумі й отриману тверду речовину розтирали в порошок з ефіром, збирали шляхом фільтрації й висушували у вакуумі при 60°C, одержуючи вказану в заголовку сполуку (220мг, 56%) у вигляді золотистої твердої речовини. ЯМР: 0,34 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 1,52 (t, 3H), 2,21 (m, 1H), 4,77 (q, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,93 (d, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,41 (s, 1H), 10,20 (brs, 1H); m/z 385.

Приклади 47-64

Наступні сполуки одержували за допомогою методики із прикладу 46, використовуючи підходящі вихідні речовини.

41



Пр.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ЯМР	M/z	BP
47 ¹	Me	Me	H		1,04 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,88 (q, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	417	C-6 34
48 ¹	Me	Me	H		1,15 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,87 (s, 1H)	401	C-6 34
Пр.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ЯМР	M/z	BP
49 ^{1,2}	Me	Me	H		0,74 (t, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,45 (q, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)	415	C-6 34
50 ¹	Me	Me	H		2,39 (s, 3H), 3,12 (q, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 6,19 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,68-7,62 (m, 4H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,92 (s, 1H)	439	C-6 34
51 ¹	Me	Me	H		0,89 (d, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 7,22 (dd, 2H), 7,74 (m, 3H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)		C-6 34
52 ^{1,3}	Me	Me	H		2,39 (s, 3H), 3,08-3,00 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 2H), 3,60-3,44 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,50 (t, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,89 (s, 1H)	419	C-6 34
53 ¹	Me	Me	H		0,9 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,25-3,06 (m, 6H), 3,97 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,89 (s, 1H)	417	C-6 34

78292

42

Пр.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ЯМР	M/z	BP
54	i-Pr	H	H		0,34 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 1,52 (d, 6H), 2,21 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,92 (d, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,54 (s, 1H), 10,20 (brs, 1H)	399	C-6 33
55	i-Pr	H	H		1,52 (d, 6H), 2,86 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,20 (brs, 1H)	417	C-6 33
56	i-Pr	H	H		1,50 (m, 7H), 1,75 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,19 (brs, 1H)	443	C-6 33
57 ⁴	i-Pr	Me	H		1,52 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 5,58 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,30 (br t, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 10,20 (s, 1H), 15,00 (v brs, 0,7H)	387	C-6 31
Пр.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ЯМР	M/z	BP
58 ⁵	Et	H	H		1,40 (t, 3H), 2,90 (q, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,3 (t, 2H), 4,75 (q, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,7 (d, 1H), 9,30 (s, 1H)	403	C-6 32
59 ^{1,6}	Me	Me	H		1,00 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,17 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,68 (t, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,87 (s, 1H)	417	C-6 34
60 ¹	Me	Me	F		2,37 (s, 3H), 2,93 (t, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,2 (d, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,4 (s, 1H)	421	C-6 35
61 ^{1,5}	Me	Me	F	NH ₂	2,35 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,2 (d, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,62 (m, 3H), 8,07 (t, 1H), 8,4 (d, 1H), 9,35 (s, 1H)	363	C-6 35
62	i-Pr	Me	H	NH ₂	1,47 (d, 6H), 2,49 (s, 3H), 5,68 (sept, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,81 (s, 1H)	373	C-6 31

Пр.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ЯМР	M/z	BP
63	n-Pr	H	H	NH	0,38 (m, 2H), 0,43 (m, 2H), 0,75 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 4,71 (t, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,74 (d, 3H), 7,92 (d, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,30 (s, 1H), 10,20 (s, 1H)	399	C-6 36
64	n-Pr	Me	H	NH	0,37 (m, 2H), 0,46 (m, 2H), 0,69 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 4,69 (t, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,91 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 10,25 (s, 1H)	413	C-6 37

¹ Виділена у вигляді вільної основи

² Очищена шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:MeOH (90:10)

³ Очищена шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:MeOH (85:15)

⁴ Очищена шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:MeOH (95:5 підвищуючи полярність до 90:10)

⁵ Очищена за допомогою амінової колонки Isolute

⁶ i-PrOH використовували замість MeOH

Приклад 65

2-{4-[N-(1-Морфоліно-2-метилпроп-2-іл)сульфамойл]аніліно}-4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідин
2-[4-(2,2-Диметилазиридин-1-

ілсульфоніл)аніліно]-4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідин (приклад 47; 200мг, 0,502ммоль) розчиняли при нагріванні в морфоліні (4,7мл, надлишок) і перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 днів. Надлишок морфоліну видаляли у вакуумі й залишок розчиняли в EtOAc (40мл) і промивали водою (3×40мл), висушували розчинник шляхом випарювання у вакуумі. Неочищений продукт розтирали в порошок з ефіром фільтрували, промиваючи ефіром, і висушували на повітрі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (200мг, 82%) у вигляді білої твердої речовини. ЯМР 1,03 (s, 6H), 2,27 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,47 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,86 (s, 1H); m/z 486.

Приклад 66

Приклад 66 одержували за допомогою методики із прикладу 65, використовуючи підходящу вихідну речовину

Пр.	Сполука	ЯМР	m/z
66 2	2-{4-[N-піролідін-1-іл-2-метилпроп-2-іл)сульфамойл]аніліно}-4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідин	1,03 (s, 6H), 1,62 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,86 (s, 1H)	470

Приклад 67

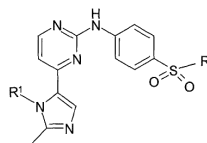
4-(1-Ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-{4-[N-(2-етоксіетил)сульфамойл]аніліно}піримідин

До перемішаного розчину 2-аміно-4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)піримідину (спосіб 39; 163мг, 0,75ммоль), N-(2-етоксіетил)-4-йодбензолсульфонаміду (спосіб 44; 400мг, 1,13ммоль), трис(дифенілденацетон) дипаладію (0) (35мг, 0,038ммоль) і 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (47мг, 0,076ммоль) у діоксані (10мл) додавали трет-бутоксид натрію (258мг, 2,69ммоль) і суміш нагрівали при 80°C всю ніч. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й додавали MeOH (105мл) і суміш поміщали на колонку Isolute SCX-2, елюючи спочатку MeOH (10×30мл) і потім продукт елюювали 5% метанольним аміаком (10×30мл). Розчинник видаляли шляхом випарювання й залишок очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи ДХМ/ MeOH (100:0 підвищуючи полярність до 97:3), одержуючи піну, яку розчиняли в MeOH (2мл) і обробляли 1н. HCl в ефірі (350мкл, 0,35ммоль) протягом 5 хвилин. Розчинник випарювали у вакуумі, одержуючи жовту піну, яку розтирали в порошок з ефіром, одержуючи після фільтрації вказану в заголовку сполуку у вигляді

жовтої твердої речовини (141мг, 39%) ЯМР: 1,05 (t, 3H), 1,53 (d, 6H), 2,80 (s, 3H), 2,85 (q, 2H), 3,32 (m, 4H), 5,58 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,18 (brs, 1H); m/z 445.

Приклади 68-76

Наступні сполуки одержували за допомогою методики із прикладу 67, використовуючи підходящі вихідні речовини.



Пр.	R ¹	R ²	ЯМР	M/z	BP
68 ²	i-Pr	Me(CH ₂) ₃ -	1,57 (d, 6H), 1,78 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 5,58 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 10,32 (s, 1H)	434	C-6 39 C-6 69
69 ³	i-Pr	Me	1,52 (d, 6H), 2,79 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 5,56 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 10,28 (s, 1H)	372	C-6 39 7

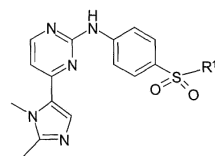
Пр.	R ¹	R ²	ЯМР	M/z	ВР
70 ⁴	<i>i</i> -Pr	Me ₂ N(CH ₂) ₃ -	1,52 (d, 6H), 1,98 (m, 2H), 2,68 (s, 9H), 3,09 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 5,58 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,65 (d, 1H), 10,25 (s, 1H), 10,53 (brs, 0,7H)	443	C-6 39 C-6 65
71 ⁵	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	0,82 (t, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,51 (d, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 5,54 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 10,29 (s, 1H), 15,10 (v brs, 0,7H)	414	C-6 39 C-6 67
72 ⁶	<i>i</i> -Pr	CF ₃ -(CH ₂) ₂ -	1,52 (d, 6H), 2,58 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 5,56 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 10,36 (s, 1H), 15,50 (v brs, 0,7H)	454	C-6 39 C-6 66
73 ¹	Me		1,05 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,1 (s, 5H), 3,95 (s, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,86 (s, 1H)	431	C-6 40 C-6 43
74	<i>i</i> -Pr		1,54 (d, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,60 (q, 1H), 4,04 (quin, 1H), 5,57 (sept, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 10,29 (s, 1H)	442	C-6 39 C-6 48



диметилімідазол-5-іл)піримідину (спосіб 34; 300мг, 1,12ммоль) у тіонілхлориді (6мл) при 5°C. Суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин, при кімнатній температурі протягом 1 години й нагрівали із зворотним холодильником протягом 1,5 години. Суміш залишали охолонути до кімнатної температури й до залишку додавали розчин 1,3-диметокси-2-амінопропану в надлишку (спосіб 59) в етанолі (20мл) і диметилетиламін (0,5мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Леткі компоненти видаляли шляхом випарювання. Залишок розтирали в порошок у воді й твердий продукт збирали шляхом фільтрації й висушували у вакуумі при 60°C. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:МеОН (95:5), одержуючи вказану в заголовку сполуку. ЯМР: 2,40 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 3,20 (d, 4H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,44 (d, 2H), 9,89 (s, 1H); m/z 447

Приклади 78-80

Наступні сполуки одержували за допомогою методики із прикладу 77, використовуючи підходящий амін.



Пр	R ¹	ЯМР	M/z
78 ²		0,9 (d, 3H), 1,0 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,14-3,08 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,91 (s, 1H)	431
79 ^{3,1}		0,02 (t, 2H), 0,25 (t, 2H), 0,75 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 6,90 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 9,60 (s, 1H)	399
80 ⁴		0,79 (t, 3H), 0,89 (d, 3H), 1,40 (q, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,90 (s, 1H)	445

¹ Вихідна речовина: спосіб 52

² Очищена шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:МеОН (96:4); вихідна речовина: спосіб 60

³ Очищена шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:МеОН (93:7)

⁴ Очищена шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:МеОН (97:3); вихідна речовина: спосіб 61

Приклад 81

2-{4-N-(1-Метилтіо-2-метилпроп-2-іл)сульфамойл}аніліно-4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідин

2-[4-(2,2-Диметилазиридин-1-іл)сульфоніл]аніліно-4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідин (приклад 47; 200мг, 0,50ммоль) розчиняли в безводному ДМФА (10мл) і NaSMe (176мг, 2,51ммоль) додавали у вигляді твердої речовини. Суміш перемішували в атмосфері інертного газу при кімнатній температурі всю ніч. Додавали оцтову кислоту (150мкл, 2,62ммоль) і леткі компоненти випарювали у вакуумі. Залишок обробляли EtOAc (30мл)/водою (30мл) і суспензію фі-

Приклад 77

4-(1,2-Диметилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(1,3-диметоксипроп-2-іл)сульфамойл]аніліно]піримідин
Хлорсульфонову кислоту (230мкл, 3,31ммоль) додавали до розчину 2-аніліно-4-(1,2-

льтрували й тверду речовину промивали водою й висушували. Неочищений продукт розтирали в порошок з MeOH, фільтрували, промивали MeOH і висушували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (205мг, 75%) у вигляді білої твердої речовини; ЯМР 1,10 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,62 (2, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,2 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,86 (s, 1H), m/z 447.

Приклад 82

Наступну сполуку одержували за допомогою методики способу 80, використовуючи спосіб 72 як вихідну речовину.

Пр.	Сполука	ЯМР	m/z
82	5-бром-4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(2-метоксietил)сульфамойл]аніліно]піримідин	1,44 (d, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,87 (q, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 5,76 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 14,50 (v brs, 0,7H)	509

Приклад 83

5-Ціано-4-(1-етил-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(2-метоксietил)сульфамойл]аніліно]піримідин
Суспензію 5-бром-4-(1-етил-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(2-метоксietил)сульфамойл]аніліно]піримідину (спосіб 80; 0,35г, 0,70ммоль), ціаніду цинку (0,05г, 0,42ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію (0) (0,02г, 0,02ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (0,03г, 0,05ммоль) у ДМФА (7мл, 0,1М) дегазували (продування N₂), потім нагрівали при 120°C впродовж 48 годин. Суміш охолоджували й фільтрували через діатомову землю, потім концентрували у вакуумі й залишок очищали шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:MeOH (97:3), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (80мг, 26%). ЯМР 1,22 (t, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,15 (q, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 4,41 (q, 2H), 5,08 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,68 (s, 1H); m/z 442.

Приклад 84

2-[4-(2,2-Диметилазирин-1-ісульфоніл)аніліно]-4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідин

До розчину 2-[4-[N-(1-(4-толуолсульфонтокс)-2-метилпроп-2-іл)сульфамойл]аніліно]-4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідину (спосіб 81; 2,14г, 3,75ммоль) в ацетоні (73мл) додавали порошкоподібний безводний карбонат калію (0,57г, 4,13ммоль). Суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш залишали фільтруватися при охолодженні й тверду речовину промивали ацетоном. Фільтрат випарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,36г, 91%) у вигляді білої твердої речовини. ЯМР 1,42 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,43 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 10,0 (s, 1H), m/z 399.

Приклад 85

2-[4-(Бензилсульфоніл)аніліно]-1-4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)піримідин

100об. перекису водню (0,3мл) додавали до розчину 2-[4-(бензилтіо)аніліно]-4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)піримідину (спосіб 50; 160мг,

0,39ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (2мл) і суміш нагрівали при 60-70°C протягом однієї години. Додатково додавали перекис водню (0,3мл) і продовжували додатково нагрівати протягом 30 хвилин. Суміш розводили й охолоджували шляхом додавання подрібненого льоду й потім розчинник видаляли шляхом випарювання. Залишок розподіляли між ДХМ (60мл), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (15мл) і водою (10мл). Органічний шар відокремлювали й водний шар повторно екстрагували ДХМ (25мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали водою (20мл) і соляним розчином (15мл), висушували й леткі компоненти видаляли шляхом випарювання. Залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (98:2). Очищений продукт у вигляді вільної основи (55мг) розчиняли в MeOH (3мл), і додавали 1М HCl в ефірі (140мкл). Леткі компоненти випарювали й при розтиранні в порошок з ефіром одержували вказану в заголовку сполуку (53мг). ЯМР: 1,52 (d, 6H), 2,80 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 5,58 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,60 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 10,30 (s, 1H), 15,00 (brs, 1H); m/z 448.

Пример 86

4-(1-Ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-(3-морфолінопропілсульсроніл)аніліно]піримідин

Розчин води (0,5мл) і оксону (400мг) додавали до розчину 4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-(3-морфолінопропілтіо)аніліно]піримідину (спосіб 85; 260мг, 0,58ммоль) в MeOH (2,5мл) і ацетоні (0,5мл). Суміш перемішували протягом 4 годин, додавали розчин метабісульфіту натрію (250мг) у воді (1мл) і суміш перемішували додатково протягом 20 хвилин. Леткі компоненти видаляли шляхом випарювання. До залишку додавали воду (10мл) і додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію для підлугування розчину. Водний розчин екстрагували EtOAc (2x25мл), екстракти об'єднували, промивали соляним розчином (10мл), висушували й випарювали. Залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (98:2 підвищуючи полярність до 92:8). Очищений продукт розчиняли в метанолі (4мл), додавали 1М ефірний хлористий водень (270мкл) і леткі компоненти видаляли шляхом випарювання. Залишок розтирали в порошок з ефіром, одержуючи вказану в заголовку сполуку (120мг, 43%). ЯМР: 1,52 (d, 6H), 1,98 (br t, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,88-3,00 (br m, 6H), 3,33 (t, 2H), 3,77 (br s, 4H), 5,53 (sept, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,77 (s, 1H); m/z 485.

Приклад 87

5-Бром-4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-(4-мезиланіліно)піримідин

Бром (50мкл, 0,94ммоль) додавали до розчину 4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-(4-мезиланіліно)піримідину (приклад 69; 350мг, 0,94ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (3,5мл). Суміш нагрівали при 60°C протягом 140 хвилин і потім леткі компоненти видаляли шляхом випарювання. Залишок азеотропували з водою, одержуючи смолу, яку потім розтирали в порошок з EtOAc, одержуючи тверду речовину (470мг). Цей неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на

силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (98:2 підвищуючи полярність до 95:5). Очищений продукт розтирали в порошок з EtOAc, одержуючи вказану в заголовку сполуку (125мг, 30%) у вигляді твердої речовини. ЯМР: 1,39 (d, 6H), 2,48 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 4,68 (sept, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,79 (s, 1H), 10,28 (brs, 1H); m/z 450.

Приклад 88

4-(1-Ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(2-карбоксиметил)сульфамойл]аніліно]піримідин

4-(1-Ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(2-метилоксикарбонілметил)сульфамойл]аніліно]піримідин (приклад 41; 90мг, 0,203ммоль) додавали до перемішаного розчину моногідрату гідроксиду літію (9,4мг, 0,23ммоль) у воді (5мл) і MeOH (5мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин, потім леткі компоненти видаляли шляхом випарювання. Неочищений твердий залишок розчиняли в MeOH (10мл) і додавали 1М ефірний хлористий водень (508мкл, 0,508ммоль) і леткі компоненти видаляли шляхом випарювання, одержуючи гідрохлорид вказаної в заголовку сполуки (1:1 суміш із хлоридом літію) (104мг, 100%) у вигляді жовтої твердої речовини. ЯМР: 1,51 (d, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 5,64 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,23 (s,

1H), 8,67 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); m/z 431.

Приклад способу д) - альтернативний синтез прикладу 69

4-(1-Ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-(метилсульфоніл)аніліно]піримідин

Ізопропоксид титану (188мкл, 0,62ммоль) додавали до суміші 4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-(метилтіо)аніліно]піримідину (спосіб 86; 700мг, 2,06ммоль) у бутилацетаті (4,9мл) і суміш нагрівали до 50°C. Додавали гідроперекис кумолу (800мкл, 4,32ммоль) протягом 40 хвилин і суміш залишали охолонути до 20°C. Отриманий осад збирали шляхом фільтрації, промивали бутилацетатом і висушували при 50°C у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (331мг, 42%).

Одержання вихідних речовин

Вихідні речовини для вищеписаних прикладів є або комерційно доступними або легко можуть бути отримані за допомогою звичайних способів з відомих речовин. Наприклад, наступні реакції деяких вихідних речовин, які використовуються у вищеписаних реакціях, наведені з метою ілюстрації, але не обмежують винахід.

Способи 1-21

Наступні сполуки синтезували за допомогою методики, описаної в JOC 1987,2714-2716.

С-б	Сполука	ЯМР	m/z	ВР
1	4-(Ізопропіламіно)-5-метилізоксазол	(CDCl ₃) 1,12 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,21 (1H, sept), 8,01 (s, 1H)	141	4-аміно-5-метилізоксазол
2	5-метил-4-(N-ізопропілацетамідо)ізоксазол	(CDCl ₃) 1,02 (brs, 6H), 1,80 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,99 (1H, sept), 8,09 (s, 1H)	183	С-б 1
3	5-ацетил-1-ізопропіл-2-метилімідазол	1,40 (d, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,08 (bm, 1H), 7,81 (s, 1H)	167	С-б 2
4	5-метил-4-(N-ацетамідо)ізоксазол	2,00 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 8,64 (s, 1H), 9,60 (brs, 1H)	141	гідрохлорид 4-аміно-5-метилізоксазолу
5	гідрохлорид 5-метил-4-(етиламіно)ізоксазолу	1,21 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,22 (q, 2H), 8,76 (s, 1H)	127	С-б 4
6	5-метил-4-(N-етилацетамідо)ізоксазол	0,96 (t, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,52 (q, 2H), 8,70 (s, 1H)	169	С-б 5
7	5-ацетил-1-етил-2-метилімідазол	1,30 (t, 3H), 2,40 (m, 6H), 4,30 (q, 2H), 7,64 (s, 1H)	153	С-б 6
8	5-метил-4-(N-етилформідо)ізоксазол	Використовували неочищену		С-б 5
9	5-ацетил-1-етилімідазол	1,23 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,27 (q, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,92 (s, 1H)		С-б 8
10	5-метил-4-(N-ізопропілформідо)ізоксазол	Використовували неочищену		С-б 1
11	5-ацетил-1-ізопропілімідазол	1,38 (d, 6H), 2,48 (s, 3H), 5,13 (q, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,10 (s, 1H)	153	С-б 10
12	5-метил-4-(N-пропіоніламіно)ізоксазол	1,05 (t, 3H), 2,28 (q, 2H), 2,35 (s, 3H), 8,65 (s, 1H), 9,50 (s, 1H)	153 (M-H) ⁻	гідрохлорид 4-аміно-5-метилізоксазолу
13	5-метил-4-(пропіламіно)ізоксазол	0,90 (t, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 8,68 (s, 1H)	141	С-б 12
14	5-метил-4-(N-пропілформідо)ізоксазол	0,82 (m, 3H), 1,42 (m, 2H), 2,28 & 2,38 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 8,08 & 8,23 (2s, 1H), 8,62 & 8,72 (s, 1H)	167 (M-H) ⁻	С-б 13
15	5-Ацетил-1-пропілімідазол	0,76 (t, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (s, 1H)	153	С-б 14
16	5-метил-4-(N-пропілацетамідо)ізоксазол	0,91 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 8,15 (s, 1H)	183	гідрохлорид 4-аміно-5-метилізоксазолу
17	5-ацетил-2-метил-1-пропілімідазол	0,83 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 4,19 (dd, 2H), 7,83 (s, 1H)	167	С-б 16
18	5-метил-4-(N-(2-	1,07 (d, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,57 (m, 1H),	169	гідрохлорид 4-аміно-

	метилпропіоніл)амідо]ізоксазол	8,65 (s, 1H), 9,47 (s, 1H)		5-метилізоксазолу
19	5-метил-4-(ізобутиламіно)ізоксазол	0,96 (d, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,99 (d, 2H), 8,68 (s, 1H)	155	C-6 18
20	5-метил-4-[N-(ізобутил)ацетамідо]ізоксазол	0,81 (d, 6H), 1,60 (m, 1H), 1,77 & 2,12 (s, 3H), 2,24 & 2,36 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 8,55 & 8,69 (s, 1H)	197	C-6 19
21	5-ацетил-1-(ізобутил)імідазол	0,78 (d, 6H), 1,90 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,03 (d, 2H), 7,83 (s, 1H)	181	C-6 20

Спосіб 22

5-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-оїл)-1,2-метилімідазол

2-Метил-4-ацетилімідазол (Tetrahedron letters 1985, 26 (29), 3423-3426; 129г, 1,04моль) розчиняли в суміші ДМФА (900мл) і ДМФАДМА (1,5л) і суміш нагрівали із зворотним холодильником, в атмосфері азоту, протягом 18 годин. Реакційну суміш залишали охолонути до температури навколишнього середовища продукт кристалізували.

Твердий продукт збирали шляхом фільтрації, промивали ДМФАДМА й потім ефіром і висушували у вакуумі при 40°C, одержуючи вказану в заголовку сполуку (115г, 57%) у вигляді ясно-коричневої кристалічної твердої речовини. ЯМР: 2,13 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 5,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,53 (s, 1H); m/z 194.

Способи 23-29

Наступні сполуки синтезували за допомогою методики способу 22.

C-6	Сполука	ЯМР	m/z	BP
23 ¹	5-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-оїл)-1-етил-2-метилімідазол	1,17 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 4,27 (q, 2H), 5,57 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,53 (s, 1H)	208	C-6 7
24 ²	5-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-оїл)-1-ізопропіл-2-метилімідазол	1,43 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,95 (brs, 6H), 3,31 (s, 3H), 5,22 (sept, 1H), 5,54 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (d, 1H)	222	C-6 3
25	5-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-оїл)-1-етилімідазол	1,23 (t, 3H), 2,95 (m, 6H), 4,31 (q, 2H), 5,60 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (s, 1H)	194	C-6 9
26	5-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-оїл)-1-ізопропілімідазол	1,43 (d, 6H), 2,95 (m, 6H), 5,32 (m, 1H), 5,58 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,90 (s, 1H)	НД	C-6 11
27	5-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-оїл)-1-пропілімідазол	0,75 (t, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,95 (br s, 6H), 4,25 (t, 2H), 5,62 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,66 (s, 1H)	208	C-6 15
28	5-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-оїл)-1-пропіл-2-метилімідазол	0,80 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,95 (br s, 6H), 4,22 (dd, 2H), 5,58 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,54 (s, 1H)	222	C-6 17
29	5-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-оїл)-1-(ізобутил)-2-метилімідазол	400МГц : 0,78 (d, 6H), 1,92 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,95 (br s, 6H), 4,12 (d, 2H), 5,57 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,57 (s, 1H)	236	C-6 21

¹ Тільки ДМФАДМА використовували як розчинник

² Очищена шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи ДХМ/МеОН (98:2 підвищуючи полярність до 92,5:7,5)

Спосіб 30

2-Аніліно-4-(1-етил-2-метилімідазол-5-іл)піримідин

5-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-оїл)-1-етил-2-метилімідазол (спосіб 23; 2,10г, 10,1ммоль), гідроксид натрію (1,2г, 22,2ммоль) суспендували в безводному ДМА (15мл) і суміш нагрівали при 110°C протягом 18 годин. Реакційну суміш залишали охолонути до температури навколишнього середовища й вливали у воду (50мл). Розчин екстрагували EtOAc (2×50мл). Об'єднані екстракти промивали водою (2×50мл) і потім соляним розчи-

ном (2×50мл), висушували й леткі компоненти видаляли шляхом випарювання. Залишок розтирали в порошок з ефіром, збирали шляхом фільтрації й висушували на повітрі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,48г, 53%) у вигляді червонуватої твердої речовини. ЯМР 1,17 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,52 (q, 2H), 6,93 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 9,35 (s, 1H); m/z 280.

Способи 31-38

Наступні сполуки синтезували за допомогою методики способу 30.

С-б	Сполука	ЯМР	m/z	BP
31 ¹	2-аніліно-4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)піримідин	1,44 (d, 6H), 2,51 (s, 3H), 5,72 (septupled 1H), 6,99 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 9,42 (s, 1H)	294	C-6 24
32	2-аніліно-4-(1-етилімідазол-5-іл)піримідин	1,21 (t, 3H), 4,55 (q, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,40 (s, 1H)	266	C-6 25
33	2-аніліно-4-(1-ізопропілімідазол-5-іл)піримідин	1,21 (d, 6H), 5,65 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,63 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,40 (s, 1H)	280	C-6 26
34 ²	2-аніліно-4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідин	2,37 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,95 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,28 (t, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 9,43 (s, 1H)	266	C-6 22
35	2-(2-фтораніліно)-4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідин	2,33 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 7,07 (d, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,02 (s, 1H)	284	C-6 22 C-6 70
36	2-аніліно-4-(1-пропілімідазол-5-іл)піримідин	0,68 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 4,48 (t, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,40 (s, 1H)	280	C-6 27
37	2-аніліно-4-(2-метил-1-пропілімідазол-5-іл)піримідин	0,62 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 4,46 (t, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,28 (t, 2H), 7,55-7,65 (m, 3H), 8,35 (d, 1H), 9,36 (s, 1H)	294	C-6 28
38	2-аніліно-4-[1-(2-метилпропіл)-2-метилімідазол-5-іл]піримідин	400МГц: 0,63 (d, 6H), 1,70 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 4,36 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 9,40 (s, 1H)	308	C-6 29

¹ Тверду речовину кристалізували з EtOAc

² Перекристалізована з MeOH

Спосіб 39

2-Аміно-4-(1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)піримідин

5-(3-Диметиламінопроп-2-ен-1-ол)-1-ізопропіл-2-метилімідазол (спосіб 24; 4,9г, 22,2ммоль) і гідрохлорид гуанідину (5,3г, 55,6ммоль) суспендували в 1-бутанолі (70мл). Однією порцією додавали NaOMe (4,8г, 88ммоль) і суміш нагрівали із зворотним холодильником, в атмосфері азоту, протягом 3 годин. Леткі компоненти видаляли шляхом випарювання. Додавали

воду (50мл) і екстрагували EtOAc (3×50мл). Органічні шари об'єднували й висушували випарювали у вакуумі. Залишок розтирали в порошок з ізогексаном, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (1,9г, 40%), ЯМР: 1,46 (d, 6H), 2,43 (s, 3H), 5,45 (m, 1H), 6,50 (brs, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,12 (d, 1H); m/z 218.

Спосіб 40

Наступні сполуки синтезували за допомогою методики способу 39.

С-б	Сполука	ЯМР	m/z	BP
40	2-аміно-4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідин	2,16 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,52 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H)	190	C-6 22

Спосіб 41

(N-1,1-Диметил-2-(4-йодсульфонілокси)-етил)-4-йодсульфонамід

2-Аміно-2-метил-1-пропанол (1,34г, 15ммоль) розчиняли в безводному піридині й охолоджували до 0°C в атмосфері інертного газу. Порціями додавали пипсилхлорид (9,52г, 31,5ммоль) у вигляді твердої речовини, підтримуючи температуру <2°C. Перемішували додатково 10 хвилин при 0°C і потім при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш вливали в інтенсивно перемішую суміш води з льодом і значення рН доводили до 1,0, використовуючи конц. HCl. Осаджену тверду речовину фільтрували, промиваючи водою, і висушували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,03г, 75%) у вигляді коричневої твердої речовини; ЯМР (CDCl₃) 1,29 (s, 6H), 3,93 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,82 (d, 2H), 7,73 (d, 2H).

Спосіб 42

2,2-Диметилазиридин-1-іл-4-йодсульфонамід

До перемішаного розчину N-(1,1-диметил-2-(4-йодсульфонілокси)-етил)-4-йодсульфонамід

(спосіб 41; 7,0г, 11,27ммоль) в ацетоні (112мл) додавали порошкоподібний безводний карбонат калію (1,71г, 12,4ммоль). Суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 20 годин і залишали відстоюватися при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш фільтрували й тверду речовину промивали ацетоном. Фільтрат випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:ізогексану (3:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,36г, 88%) у вигляді білої твердої речовини. ЯМР (CDCl₃) 1,53 (s, 6H), 2,43 (s, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,85 (d, 2H); m/z 337.

Спосіб 43

N-(1,1-Диметил-2-метоксіетил)-4-йодсульфонамід

До перемішаного розчину 2,2-диметилазиридин-1-іл-4-йодсульфонамід (спосіб 42; 3,35г, 9,94ммоль) у безводному ТГФ (100мл), в атмосфері інертного газу швидко додавали NaOMe (2,68г, 49,7ммоль). Суспензію нагрівали із зворотним холодильником в атмосфері інертного

газу протягом 6 годин. Реакційну суміш залишали охолонути й потім вливали в перемішвану суміш дистильованої води й оцтової кислоти (3,2мл, 22,4ммоль). Додавали ефір (100мл), промивали водою (100мл), висушували й розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт розтирали в порошок з ефіром/ізогексаном, фільтрували, промивали і-гексаном і висушували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,44г, 67%) у вигляді білої твердої речовини. ЯМР: 1,03 (s, 6H), 3,07 (s, 3H), 3,1 (s, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,93 (d, 2H); m/z 370.

Спосіб 44

N-(2-Етоксіетил)-4-йодбензолсульфонамід
2-Етоксіетиламін (2,14г, 24ммоль) і діізопропілетиламін (4,2мл, 24ммоль) розчиняли в ДХМ (50мл) і охолоджували до 0°C. До цієї суміші порціями додавали піпсилхлорид (6,05г, 20ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 18 годин. Леткі компоненти випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc (50мл), промивали 0,33М лимонною кислотою (2×50мл), соляним розчином (50мл), висушували й випарювали у вакуумі, одержуючи масло, яке тверднуло при відстоюванні, утворюючи вказану в заголовку сполуку у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (6,97г, 98%). ЯМР: 1,01 (t, 3H), 2,89 (q, 2H), 3,30 (m, 4H), 7,53 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,97 (d, 2H); m/z 354 (M-H)⁺.

Спосіб 45

N-(2-Гідроксіетил)-4-йодбензолсульфонамід
Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики способу 44, використовуючи підходящі вихідні речовини. ЯМР: 2,79 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 4,62 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,98 (d, 2H); m/z 326 (M-H)⁺.

Спосіб 46

N-(2-метансульфонілоксіетил)-4-йодбензолсульфонамід
Додавали діізопропілетиламін (585мкл, 3,36ммоль), потім метансульфонілхлорид (260мкл, 3,36ммоль) до перемішваного розчину N-(2-гідроксіетил)-4-йодбензолсульфонамід (спосіб 45; 1г, 3,06ммоль) в EtOAc (25мл) при 5°C, в атмосфері азоту. Реакційну суміш залишали нагрітисся до температури навколишнього середовища й перемішували протягом 24 годин. Реакційну суміш промивали 1М соляною кислотою (3×25мл), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (3×25мл), соляним розчином (2×25мл), потім висушували. Леткі компоненти видаляли шляхом випарювання й залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (100:0 підвищуючи полярність до 99:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (562мг, 45%) у вигляді білої твердої речовини. ЯМР: 3,08 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 4,08 (t, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,03 (t, 1H); m/z 405.

Спосіб 47

N-(2-иіклопропілметоксіетил)-4-йодбензолсульфонамід
Гідрид натрію (136мг 60% суспензія в мінеральному маслі, 3,39ммоль) повільно додавали до перемішваного розчину циклопропілметанолу (275мкл, 3,39ммоль) у ДМФА (8мл), при 0°C в атмосфері азоту. Суміш перемішували протягом 20 хвилин, потім повільно додавали розчин N-(2-метансульфонілоксіетил)-4-

йодбензолсульфонамід (спосіб 46; 550мг, 1,36ммоль) у ДМФА (6мл) і реакційну суміш залишали нагрітисся до температури навколишнього середовища й перемішували протягом 18 годин. Леткі компоненти видаляли шляхом випарювання й до залишку додавали воду (30мл). Водний розчин екстрагували EtOAc (3×20мл), екстракти об'єднували, промивали водою (3×40мл), соляним розчином (2×30л), висушували й леткі компоненти видаляли шляхом випарювання. Залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи ДХМ/MeOH (100:0 підвищуючи полярність до 99:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (328мг, 74%) у вигляді безбарвного масла, яке тверднуло при відстоюванні. ЯМР: 0,09 (m, 2H), 0,40 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,11 (d, 2H), 3,33 (t, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,96 (d, 2H); m/z 380 (M-H)⁺.

Спосіб 48

1-(Тетрагідрофур-2-илметилсульфоніл)-4-бромбензол

4-Бромтіофенол (1,9г, 10ммоль) і карбонат калію (1,5г, 11ммоль) перемішували в ацетоні (40мл). По краплях додавали тетрагідрофурфурилбромід (2г, 12ммоль), і суміш потім нагрівали при 45°C протягом 2 годин. Суміш залишали охолонути, нерозчинні речовини видаляли шляхом фільтрації й фільтрувальну основу промивали ацетоном. Леткі компоненти видаляли з фільтрату шляхом випарювання, одержуючи неочищений 1-(2-тетрагідрофурилметилтіо)-4-бромбензол (3,1г, масло (m/z 273)). Цей неочищений продукт розчиняли в метанолі (60мл) і воді (10мл). Порціями додавали оксон (8г) і суміш перемішували протягом 2,5 годин. Додавали воду (20мл) і метанол видаляли шляхом випарювання. Додатково до водного залишку додавали воду (20мл), який потім екстрагували ДХМ (2×50мл). Екстракти об'єднували, промивали соляним розчином (15мл), висушували й розчинник випарювали. Залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі, елюючи ДХМ/ізогексаном/EtOAc (10:8:2), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,7г, 56%) у вигляді твердої речовини. ЯМР (CDCl₃): 1,56 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,39 (dd, 1H), 3,72 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,79 (d, 2H); m/z 305.

Спосіб 49

1-(3-Етоксіпропілсульфоніл)-4-бромбензол
1-Бром-3-етоксіпропан (2,2г, 13,3ммоль) обробляли, як описано в способі 48, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,9г, 71%). ЯМР (CDCl₃): 1,12 (t, 3H), 1,98 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,42 (m, 4H), 7,70 (d, 2H), 7,78 (d, 2H); m/z 307.

Спосіб 50

2-[4-(Бензилтіо)аніліно-1-ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл]піримідин

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою методики із прикладу 67, використовуючи підходящі вихідні речовини. ЯМР: 1,48 (d, 6H), 2,77 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 5,58 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,59 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,79 (s, 1H); m/z 416.

Спосіб 51

1-(1-Метилциклопропан)карбоксамід
Оксалілхлорид (8,24мл, 0,095ммоль) і потім

ДМФА (декілька крапель) додавали до розчину 1-(1-метилциклопропан)карбонової кислоти (9,42г, 0,094моль) у ДХМ (150мл), охолоджену при 5°C, і суміш перемішували при 5°C протягом 30 хвилин і потім протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища. Розчинник і надлишок оксалілхлориду видаляли шляхом випарювання, залишок розчиняли в ДХМ і додавали до розчину аміаку (надлишок) в MeOH, охолоджену при 5°C. Суміш залишали нагрітися до температури навколишнього середовища й леткі компоненти видаляли шляхом випарювання, одержуючи вказану в заголовку сполуку. ЯМР: 0,29 (q, 2H), 0,71 (q, 2H), 1,02 (s, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,85 (s, 1H).

Спосіб 52

1-Аміно-1-метилциклопропан

Бром (2,87мл, 0,056моль) додавали до розчину гідроксиду натрію (13,5г, 0,338моль) у воді (100мл) при 0-5°C. Потім додавали суспензію 1-(1-метилциклопропан)карбоксаміду (спосіб 51; 5,70г, 0,056моль) у воді (50мл) і реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 2 годин, потім залишали відстоюватися при температурі навколиш-

нього середовища протягом 24 годин. Суміш потім нагрівали при 80°C протягом 2,5 годин, залишали охолонути й суміш переганяли, одержуючи вказану в заголовку сполуку ($t_{\text{кип}}$ 75-80°C). ЯМР: 0,2 (q, 2H), 0,14 (q, 2H), 0,96 (s, 3H), 1,42 (s, 2H).

Спосіб 53

1,3-Диметокси-2-метансульфонілоксипропан

До розчину 1,3-диметокси-2-гідроксипропану (3,84г, 0,032моль) у ДХМ (70мл), охолоджену при 5°C, додавали триетиламін (5мл, 0,036моль), потім повільно додавали метансульфонілхлорид (2,72мл, 0,035моль). Суміш потім перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин. Після цього суміш абсорбували на силікагелі й очищали шляхом флеш-хроматографії на основі діоксиду кремнію ДХМ:ізогексану (3:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,74г, 59%). ЯМР 3,15 (s, 3H), 3,28 (s, 6H), 3,52 (d, 4H), 4,78 (q, 1H).

Способи 54-55

Наступні сполуки одержували за допомогою методики способу 53, використовуючи підходящі вихідні речовини.

С-б	Сполука	ЯМР
54	1-Етоксид-2-метансульфонілоксипропан	1,10 (t, 3H), 1,28 (d, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,78 (q, 1H)
55	1-Пропоксид-2-метансульфонілоксипропан	0,86 (t, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,51 (q, 2H), 3,33-3,40 (m, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,69 (d, 3H), 4,78 (q, 1H)

Спосіб 56

1,3-Диметокси-2-азидпропан

1,3-Диметокси-2-метансульфонілоксипропан (спосіб 53; 3,74г, 19ммоль) і азид натрію (2,03г, 31ммоль) у ДМА (55мл) нагрівали при 100°C протягом 8 годин потім залишали відстоюватися при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин. Суміш розводили водою, екстрагували

EtOAc, екстракти об'єднували й промивали водою, висушували й леткі компоненти видаляли шляхом випарювання, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,0г, 74%) у вигляді прозорого масла.

Способи 57-58

Наступні сполуки одержували за допомогою методики способу 56, використовуючи підходящі вихідні речовини.

С-б	Сполука	ВР
57	1-Етоксид-2-азидпропан	Спосіб 54
58	1-пропоксид-2-азидпропан	Спосіб 55

Спосіб 59

1,3-Диметокси-2-амінопропан

10% Паладію на вугіллі (500мг) додавали до розчину 1,3-диметокси-2-азидпропану (спосіб 56; 2г, 0,014моль) в етанолі (40мл) і суміш перемішували в атмосфері водню при температурі навколишнього середовища протягом 6 годин. Каталізатор видаляли шляхом фільтрації через діатомову

землю й фільтрувальну основу промивали етанолом, одержуючи розчин вказаної в заголовку сполуки в етанолі (20мл).

Способи 60-61

Наступні сполуки одержували за допомогою методики способу 59, використовуючи підходящі вихідні речовини.

С-б	Сполука	ВР
60	1-Етоксид-2-амінопропан	Спосіб 57
61	1-пропоксид-2-амінопропан	Спосіб 58

Спосіб 62

1-[3-(N,N-Диметиламіно)пропілтіо]4-бромбензол

Гідрохлорид 3-(диметиламіно)пропілхлориду (3,48г, 22ммоль) порціями додавали до суспензії 4-бромтіофену (3,78г, 20ммоль) і карбонату калію (5,52г, 40ммоль) у ДМФА (40мл) і реакційну суміш нагрівали до 60°C протягом 15 хвилин. Суміш залишали охолонути до температури навко-

лишнього середовища й вливали у воду (100мл) і екстрагували EtOAc (2×100мл). Екстракти об'єднували, промивали соляним розчином (3×100мл), висушували (колонка Chemelut 1010) і випарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,25г, 96%) у вигляді ясно-жовтого масла. ЯМР 1,76 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,35 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,38 (d, 2H); m/z 276.

Спосіб 63

1-(3,3,3-Трифторпропілтіо)-4-бромбензол
3-Бром-1,1,1-трифторпропан (640мкл, 6ммоль)
ДМФА (5мл) і реакційну суміш нагрівали при 40°C протягом 1 години. Суміш залишали охолонути до температури навколишнього середовища й вливали у воду (50мл) і екстрагували EtOAc (2×30мл). Екстракти об'єднували, промивали соляним розчином (3×30мл), висушували (колонка Chemelut 1010) і випарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,36г, 95%) у вигляді ясно-жовтого масла. ЯМР 2,56 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,51 (d, 2H); m/z 285 (M⁺).

Спосіб 64

1-(1-Бутилтіо)-4-бромбензол

Вказані в заголовку сполуки синтезували за допомогою способу, аналогічного до способу 63. ЯМР 0,85 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,46 (d, 2H); m/z 244

Спосіб 65

1-[3-(N,N-Диметиламіно)пропілсульфоніл]-4-бромбензол

Оксон (14г, 23ммоль) додавали до розчину 1-[3-(N,N-диметиламіно)пропілтіо]-4-бромбензолу (спосіб 62; 5,24г, 19,1ммоль) в MeOH (150мл) і воді (30мл) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 90 хвилин. Реакційну суміш поміщали на колонку Isolute SCX-2, промивали MeOH (6×40мл) і продукт елюювали 2% метанольним аміаком (10×40мл). Розчинник випарювали й залишок очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи ДХМ/2% метанольним аміаком (100:0 підвищуючи полярність до 94:6), одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,68г, 80%) у вигляді ясно-жовтого масла. ЯМР 1,62 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 2,19 (t, 2H), 3,32 (m, 2H), 7,81 (m, 4H); m/z 306.

Спосіб 66

1-(3,3,3-Трифторпропілсульфоніл)-4-бромбензол

Оксон (3,7г, 6ммоль) додавали до розчину 1-(3,3,3-трифторпропілтіо)-4-бромбензолу (спосіб 63; 1,36, 4,75ммоль) в MeOH (25мл) і воді (5мл) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. MeOH випарювали й додавали воду (20мл) і суміш екстрагували ДХМ. Екстракти висушували (колонка Chemelut CE1005) і розчинник видаляли шляхом випарювання, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,43г, 95%) у вигляді білої твердої речовини. ЯМР 2,62 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 7,86 (s, 4H); m/z 316 (M⁺).

Спосіб 67

1-(1-Бутилсульфоніл)-4-бромбензол

Вказану в заголовку сполуку синтезували зі способу 64 за допомогою способу, аналогічного до способу 66. ЯМР: 0,80 (t, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 3,29 (t, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,86 (d, 2H); m/z 276 (M⁺).

Спосіб 68

3-Метокси-1-пропанолметансульфонат

Метансульфонілхлорид (1,75мл, 22ммоль) додавали до розчину 3-метокси-1-пропанолу (1,81г, 20ммоль) і триетиламіну (3,35мл, 24ммоль) у ДХМ (40мл), охолодженого на льодяній бані, і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Додавали ДХМ

додавали до суміші 4-бромтіофенолу (945мг, 5ммоль) і карбонату калію (760мг, 5,5ммоль) у (25мл) і воду (50мл) і фази розділяли й водний шар екстрагували ДХМ (25мл). Екстракти об'єднували, промивали водою (50мл) і соляним розчином (50мл), висушували (колонка Chemelut CE1010) і випарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку 3,25г (97%) у вигляді ясно-жовтого масла. ЯМР 2,00 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 4,38 (t, 2H).

Спосіб 69

1-(3-Метоксипропілсульфоніл)-4-бромбензол

Карбонат калію (2,8г, 20ммоль) додавали до розчину 3-метоксипропан-1-ілметансульфонату (спосіб 68; 3,25г, 19,3ммоль) і 4-бромтіофенолу (3,48г, 18,4ммоль) у ДМФА (30мл) і суміш нагрівали при 40°C протягом 4 годин. Суміш залишали охолонути до температури навколишнього середовища, вливали у воду (100мл) і екстрагували EtOAc (2×50мл). Екстракти об'єднували, промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (50мл) і соляним розчином (2×50мл), висушували (колонка Chemelut CE1010) і леткі компоненти видаляли шляхом випарювання. Залишок розчиняли в MeOH (150мл) і воді (30мл) і порціями додавали оксон (13,4г, 21,6ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. MeOH випарювали, додавали воду (50мл) і розчин екстрагували ДХМ (3×50мл). Екстракти об'єднували, промивали соляним розчином (50мл), висушували (колонка Chemelut CE1010), і випарювали. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи ізо-гексаном:EtOAc (100:0 підвищуючи полярність до 90:10), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,32г, 62%) у вигляді безбарвного масла. ЯМР 1,95 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

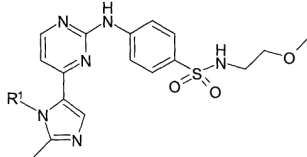
Спосіб 70

2-Фторфенілгуанідин бікарбонат

Концентровану соляну кислоту (6мл) у воді (4,8мл) додавали до суміші 2-фтораніліну (7,94г, 71,2ммоль) і ціанаміду (6,98г, 166ммоль) і суміш нагрівали при 115°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш залишали охолонути до температури навколишнього середовища й значення pH розчину доводили до 13 шляхом обережного додавання 40% водного розчину гідроксиду натрію. Водний розчин екстрагували EtOAc й об'єднані органічні екстракти висушували (Na₂SO₄) і леткі компоненти видаляли шляхом випарювання. Неочищений продукт розчиняли у воді (40мл) і вуглекислий газ барботували через розчин, доти, поки значення pH суспензії залишалося постійним (приблизно pH 9). Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали невеликою кількістю води й висушували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,95г, 78%) у вигляді білої твердої речовини. ЯМР: 6,83 (m, 2H), 7,0 (m, 2H); m/z: 154.

Способи 71-72

Наступні сполуки одержували за допомогою методики із прикладу 46, використовуючи підходящі вихідні речовини.



C-6	R ¹	ЯМР	m/z	BP
71 ¹	Et	1,25 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 4,43 (q, 2H), 4,92 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,32 (brs, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,72 (m, 4H), 8,35 (d, 1H)	417	C-6 30
72 ¹	i-Pr	1,48 (d, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 5,66 (septuplet, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,88 (s, 1H)	431	C-6 31

Спосіб 73

3-Гідроксіізоксазол

Гідрохлорид гідроксиламіну (35г, 0,5моль) додавали до розчину гідроксиду натрію (58г, 1,45 моль) у воді (580мл). Після цього MeOH (600мл), потім етилпропілат (38мл, 0,37моль) додавали порціями й отриманий розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 6 днів. Суміш підкисляли до pH 2 концентрованою соляною кислотою й потім насичували хлоридом натрію. Розчин екстрагували ДХМ (8×500мл), екстракти об'єднували, висушували й розчинник випарювали. Твердий залишок промивали гарячим ізогексаном (3×300мл) і кінцеву суспензію залишали охолонути й отриману тверду речовину збирали шляхом фільтрації, висушували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,16г, 35%) у вигляді білої кристалічної твердої речовини. ЯМР 6,04 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), m/z 85 (M⁺).

Спосіб 74

Етинілкарбамоїл

До рідкого аміаку (300мл) додавали метилпропілат (52,4г, 0,62моль) протягом 2 годин, підтримуючи температуру -70°C. Залишали для випарювання аміаку й реакційну суміш випарювали у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (43г), яку використовували без подальшого очищення. t_{пл}: 54-55°C.

C-6	Сполука	ЯМР	m/z	BP
57	3-[3-(трет-Бутоксикарбоніламіно)пропокси]ізоксазол	1,36 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 3,04 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 8,61 (s, 1H)	243	C-6 73

Спосіб 78

Гідрохлорид 3-(2-аміноетокси)-1,2,5-тіадіазолу

4М Хлористий водень у діоксані (10мл) додавали до розчину 3-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етокси]-1,2,5-тіадіазолу (спосіб 76; 1,17г, 4,74ммоль) у діоксані (20мл) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 днів. Отриману

Спосіб 75

3-Оксо-2,3-дигідро-1,2,5-тіадіазол

До перемішаного розчину етинілкарбамоїлу (спосіб 74; 43г, 0,62моль) у воді (310мл), охолодженого на льодяній бані, однією порцією додавали тіосульфат амонію (92,35г, 0,62моль). Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури протягом 5 годин. До реакційної суміші додавали розчин йоду (79,2г, 0,31моль) в MeOH (1л) швидко протягом 10 хвилин, одержуючи темний розчин. Додавали тіосульфат амонію доти, поки не одержували жовтий розчин. Розчинник випарювали приблизно до 400мл й екстрагували ефіром (3×300мл). Ефірний розчин промивали соляним розчином (100мл), пропускали через папір з розділяючими фазами й випарювали у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтогарячої твердої речовини (32,8г, 52%). t_{пл}: 70-71°C.

Спосіб 76

3-[2-(трет-Бутоксикарбоніламіноетокси)-1,2,5-тіадіазол

Діізопропілазодикарбоксилат (1,1мл, 5,5ммоль) по краплях додавали до розчину 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етанолу (850мкл, 5,5ммоль), 3-оксо-2,3-дигідро-1,2,5-тіадіазолу (спосіб 75; 510мг, 5ммоль) і трифенілфосфіну (1,44г, 5,5ммоль) у ТГФ (20мл) і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Розчинник випарювали й залишок очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи ізогексаном:EtOAc (100:0 підвищуючи полярність до 4:1), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,17г, 95%) у вигляді білої твердої речовини. ЯМР 1,38 (s, 9H), 3,31 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,96 (m, 1H), 8,35 (s, 1H); m/z 246.

Спосіб 77

Наступну сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до способу 76, використовуючи підходящий амін і гетероцикл як вихідні речовини.

тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ефіром і висушували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (803мг, 93%) у вигляді білої твердої речовини. ЯМР 3,20 (m, 2H), 4,58 (t, 2H), 8,36 (m, 4H); m/z 146.

Спосіб 79

Наступну сполуку синтезували за допомогою способу, аналогічного до способу 78.

C-6	Сполука	ЯМР	m/z	BP
79	Гідрохлорид 3-(3-амінопропокси)ізоксазолу	2,02 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,29 (s, 1H), 8,20 (s, 3H), 8,61 (s, 1H)	143	C-6 77

Спосіб 80

5-Бром-4-(1-етил-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(2-метоксіетил)сульфамоїл]аніліно]піримідин

Бром (8мкл, 0,14ммоль) додавали до розчину 4-(1-етил-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-[N-(2-метоксіетил)сульфамоїл]аніліно]піримідину (спосіб

71; 52мг, 0,13ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (2мл), нагрітій при 60°C. Суміш нагрівали при 60°C протягом 4 годин, потім розчинник видаляли шляхом випарювання. Залишок розчиняли в ДХМ (20мл), промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20мл), висушували (колонка Chemelut 1005) і очищали шляхом флеш-хроматографії, елюючи ДХМ/2% метанольним аміаком (100:0 підвищуючи полярність до 97:3), одержуючи вказану в заголовку сполуку (37мг, 60%) у вигляді білої піни ЯМР 1,25 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,15 (q, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 4,33 (q, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,82 (m, 3H), 8,61 (s, 1H); m/z 497.

Спосіб 81

2-{4-[N-(1-(4-Толуолсульфонілокси)-2-метилпроп-2-іл)сульфамойл]аніліно}-4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідин

2-{4-[N-(1-гідрокси-2-метилпроп-2-іл)сульфамойл]аніліно}-4-(1,2-диметилімідазол-5-іл)піримідин (приклад 59; 2,36г, 5,66ммоль) розчиняли в безводному піридині (55мл) і розчин перемішували й охолоджували до 0°C в атмосфері інертного газу. Порціями додавали твердий п-толуолсульфонілхлорид (5,61г, 29,4ммоль) протягом 2 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин і потім при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили водою (200мл) і осаджене масло залишали для випадання в осад. Надосадовий водний шар зливали й масло, що залишилося, промивали додатковою кількістю води й її зливали. Цей спосіб повторювали й потім масло розподіляли між EtOAc (100мл) і водою (50мл). Шари розділяли й водний шар промивали водою (50мл), висушували й розчинник випарювали у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді смоли (1,94г, 60%) ЯМР 1,0 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (m, 5H), 7,87 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,9 (s, 1H); m/z 571.

Спосіб 82

1-(3-Гідроксипропілтіо)-4-нітробензол

3-Хлорпропанол (6,0г, 63,5ммоль) по краплях додавали до розчину 4-нітротіофенолу (8,2г, 52,9ммоль) і гідроксиду натрію (3,2 г) у воді (120мл) перемішували й нагрівали при 80°C в атмосфері азоту й суміш нагрівали при 80°C протягом 205 хвилин. Суміш залишали охолонути й потім екстрагували EtOAc (2×100мл). Екстракти об'єднували, промивали водою (50мл) і соляним розчином (50мл), висушували й випарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,2г, 98%), ЯМР (CDCl₃) 1,99 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,81 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 8,13 (d, 2H).

Спосіб 83

4-(3-Гідроксипропілтіо)анілін

Залізний порошок (330мг) і конц. соляну кислоту (0,3мл) додавали до розчину 1-(3-гідроксипропілтіо)-4-нітробензолу (спосіб 82; 1г, 4,69ммоль) в етанолі (6мл) і воді (3мл). Суміш перемішували й нагрівали при 90°C протягом 3 годин, додавали ще залізний порошок (300мг) і конц. HCl (0,2мл) і продовжували додатково нагрівати протягом 2 годин. Леткі компоненти видаляли шляхом випарювання й до залишку додавали воду

(20мл). Суміш підкисляли до pH 1 2М соляною кислотою, фільтрували через діатомову землю, і фільтрат промивали EtOAc (2×25мл). Водний шар підлугували до pH 11 за допомогою конц. водного розчину гідроксиду натрію й екстрагували EtOAc (2×25мл). Екстракти об'єднували, промивали соляним розчином (15мл), висушували й випарювали при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (900мг, 100%). m/z 184.

Спосіб 84

4-(1-Ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-(3-гідроксипропілтіо)аніліно]піримідин

2М Соляну кислоту (10мл) і ціанамід (500мг) додавали до розчину 4-(3-гідроксипропілтіо)аніліну (спосіб 83; 900мг) в етанолі (10мл). Суміш перемішували в колбі із зворотним холодильником протягом 19 годин і додатково додавали 2М соляну кислоту (0,5мл) і ціанамід (400мг) і продовжували додатково нагрівати протягом 6 годин. Леткі компоненти видаляли шляхом випарювання, до залишку додавали воду (5мл) і суміш підлугували концентрованим розчином гідроксиду натрію до значення pH вище 11. Водну суміш екстрагували EtOAc (2×30мл), промивали водою (5мл) і соляним розчином (10мл). Органічні екстракти об'єднували, випарювали, і азеотропували метанолом, одержуючи неочищений 4-(3-гідроксипропілтіо)фенілгуанідин (880мг) у вигляді пурпурового масла (m/z 226). Цей неочищений продукт обробляли 5-(3-диметиламінопроп-2-ен-1-ол)-1-ізопропіл-2-метилімідазолом (спосіб 24; 400мг, 1,81ммоль), як описано в способі 30, одержуючи вказану в заголовку сполуку (400мг, 58%). ЯМР: 1,44 (d, 6H), 1,68 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 4,52 (t, 1H), 5,70 (sept, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 9,51 (s, 1H); m/z 384.

Спосіб 85

4-(1-Ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-(3-морфолінопропілтіо)аніліно]піримідин

4-(1-Ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-(3-гідроксипропілтіо)аніліно]піримідин (спосіб 84; 250мг, 0,65ммоль) суспендували в ДХМ (8мл) і ацетонітрилі (2мл) і перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали триетиламін (100мкл), потім по краплях додавали метансульфонілхлорид (50мкл). Суміш перемішували протягом 2,5 годин і потім залишали відстоюватися протягом 18 годин. Леткі компоненти видаляли шляхом випарювання, залишок розчиняли в ацетонітрилі (5мл), і додавали морфолін (120мкл) і карбонат калію (50мг). Суміш перемішували й нагрівали при 80°C протягом 3,5 годин і потім леткі компоненти видаляли шляхом випарювання. Залишок розподіляли між EtOAc (50мл) і водою (20мл). Водний шар підлугували до pH 9 за допомогою розчину бікарбонату натрію. Фази розділяли і водний шар повторно екстрагували EtOAc. Екстракти об'єднували, промивали водою (10мл) і соляним розчином (10мл), висушували і потім випарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку (260мг, 88%) m/z 453.

Спосіб 86

4-(1-Ізопропіл-2-метилімідазол-5-іл)-2-[4-(метилтіо)аніліно]піримідин

Суміш N-[4-(метилтіо)феніл]гуанідину ¹ [1 Див.,

наприклад, Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences (1988), 2(2) 130-2; Archive der Pharmazie (Weinheim, Germany) (1985), 318 (11), 1043-5; i Archive der Pharmazie (Weinheim, Germany) (1979), 312 (5), 426-31] (1г, 5,5ммоль) і 5-(3-диметиламінопроп-2-ен-1-ол)-1-ізопропіл-2-метилімідазолу (спосіб 24; 1,22г, 5,5ммоль) у толуолі (10мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш залишали охолонути до 60°C, розводили ізогексаном (10мл) і потім охолоджували до 5°C. Отриманий осад збирали шляхом фільтрації, промивали толуолом/ізогексаном (1:1) і висушували при 50°C у ва-

куумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,3г, 70%). ЯМР: 1,51 (d, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 5,53-5,66 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,64 (d, 2H) 8,00 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,70 (s, 1H); m/z340.

Приклад 89

Далі з метою ілюстрації наведені типові фармацевтичні лікарські форми, які містять сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або складний ефір, який здатний до гідролізу в умовах in vivo (надалі сполуку X), для лікувального або профілактичного застосування в людей:

(а) Таблетка I	мг/таблетку
Сполука X	100
Лактоза Ph.Eur	182,75
Кроскармелоза натрію	12,0
Кукурудзяний крохмальний клейстер (5% мас./об., клейстер)	2,25
Стеарат магнію	3,0

(б) Таблетка II	мг/таблетку
Сполука X	50
Лактоза Ph.Eur	223,75
Кроскармелоза натрію	6,0
Кукурудзяний крохмаль	15,0
Полівінілпіролідон (5% мас./об., клейстер)	2,25
Стеарат магнію	3,0

(в) Таблетка III	мг/таблетку
Сполука X	1,0
Лактоза Ph.Eur	93,25
Кроскармелоза натрію	4,0
Кукурудзяний крохмальний клейстер (5% мас./об., клейстер)	0,75
Стеарат магнію	1,0

(г) Капсула	мг/капсулу
Сполука X	10
Лактоза Ph.Eur	488,5
Стеарат магнію	1,5

(д) Ін'єкційний розчин I	(50мг/мл)
Сполука X	5,0% мас./об.
1М розчин гідроксиду натрію	15,0% об./об.
0,1М соляна кислота	(для доведення рН до 7,6)
Поліетиленгліколь 400	4,5% мас./об.
Вода для ін'єкцій	до 100%

(е) Ін'єкційний розчин II	(10мг/мл)
Сполука X	1,0% мас./об.
Фосфат натрію ВР	3,6% мас./об.
0,1М розчин гідроксиду натрію	15,0% об./об.
Вода для ін'єкцій	до 100%

(є) Ін'єкційний розчин III	(1мг/мл, забуферений до рН 6)
Сполука X	0,1% мас./об.
Фосфат натрію ВР	2,26% мас./об.
Лимонна кислота	0,38% мас./об.
Поліетиленгліколь 400	3,5% мас./об.
Вода для ін'єкцій	до 100%

Примітка:

Вищенаведені складі можуть бути отримані за допомогою звичайних методик, добре відомих в галузі

фармацевтики. Таблетки (а)-(в) можуть бути покриті ентeросолюбильним покриттям за допомогою звичайних способів, наприклад, покриттям з ацетатфталату целюлози.