

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034866**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.31

(51) Int. Cl. **C07D 239/48 (2006.01)**

(21) Номер заявки
201690502

(22) Дата подачи заявки
2013.11.21

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ВМИ-1

(31) **61/872,091**

(56) US-A1-20110039873
US-A1-20110190239
US-A1-20110098301
US-B2-7582630
US-B2-7855205

(32) **2013.08.30**

(33) **US**

(43) **2016.08.31**

(86) **PCT/US2013/071216**

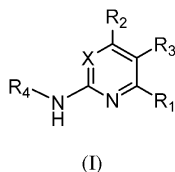
(87) **WO 2015/030847 2015.03.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПиТиСи ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Ду У, Байазитов Рамиль, Ли Чан-сун,
Моон Йоунг-Чоон, Пэджет Стивен Д.,
Жэнь Хуньюй, Сидоренко Надя,
Уайлде Ричард Джеральд (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В описании изобретения описаны аминзамещенные пиримидиновые соединения формулы (I) и их формы, которые ингибируют функцию и снижают уровень белка специфического В-клеточного вируса мышинного лейкоза Молони интеграции сайта 1 (Bmi-1).

**B1****034866****034866****B1**

Введение

Описаны замещенные пиримидиновые соединения, которые ингибируют функцию белка специфического В-клеточного вируса мышинного лейкоза Молони интеграции сайта 1 (Bmi-1) и снижают его уровень, и способы применения таких соединений при лечении рака, опосредованного Bmi-1. Особенно, амин-замещенные пиримидиновые соединения, которые ингибируют функцию Bmi-1 и снижают уровень Bmi-1, полезны при лечении рака, опосредованного Bmi-1.

Уровень техники

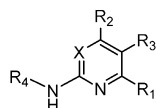
Bmi-1 был первоначально выявлен посредством его сверхэкспрессии при различных лейкозах и лимфомах. Впоследствии Bmi-1 был показан, как обладающий онкогенным действием, когда он сверхэкспрессирован в нормальных клетках, и как играющий определенную роль в сохранении рака в популяции стволовых клеток. Bmi-1 повышается во многих типах опухолей и имеет важное значение при гематологических злокачественных опухолях и многих солидных опухолях, включая рак мозга. Снижение уровней Bmi-1 в опухолевых клетках посредством siRNA вызывает апоптоз и/или старение клеток и увеличивает восприимчивость к цитотоксическим средствам. Bmi-1 служит в качестве ключевого регулирующего компонента комплекса PRC1 (поликомбинированный репрессивный комплекс-1), но не обладает ферментативной активностью. Таким образом, нацеливание на Bmi-1 раскрытыми методами с использованием традиционных лекарственных средств является проблематичным.

Так как уровень Bmi-1 внутри клетки жестко регулируется как через транскрипционный, так и посттранскрипционный механизмы, это регулирование может быть использовано в качестве мишени для этого важного белка. Таким образом, сохраняется необходимость в обеспечении соединениями, которые ингибируют функцию Bmi-1 и снижают уровень Bmi-1 при лечении рака, опосредованного Bmi-1.

Сущность изобретения

В данном описании описаны некоторые амин-замещенные пиримидиновые соединения, которые ингибируют функцию Bmi-1 и снижают уровень Bmi-1, и способы их применения при лечении рака, опосредованного Bmi-1.

Описано соединение формулы (I)



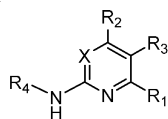
(I)

где X, R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определено в данном описании, включая их формы.

Подробное описание изобретения

Таким образом, описаны амин-замещенные пиримидиновые соединения для применения в ингибировании функции Bmi-1 и снижении уровня Bmi-1 и в способах лечения рака, опосредованного Bmi-1.

В одном из вариантов осуществления предоставлено соединение формулы (I):



(I)

или его форма, где

X представляет собой N или N, замещенный атомом кислорода с образованием N-оксида;

R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из 1H-пиразолила, 1,2-оксазолила, оксазолила, 1H-бензимидазолила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, пиразоло[1,5-c]пиримидинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, 1H-имидазо[4,5-b]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиримидинила и хиолинила, необязательно замещенный на атоме углерода члена кольца одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями R₅ или на атоме азота члена кольца атомом кислорода с образованием N-оксида;

R₂ представляет собой циано, галоген, гидроксил, amino, гидроксиламино или P(O)(R₇)₂амино;

R₃ представляет собой водород или галоген;

R₄ представляет собой фенил, пиридинил или 1,3-бензодиоксилил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями R₆;

R₅ независимо выбран из галогена, оксо, C₁₋₈алкила, галоген-C₁₋₈алкила, гидроксил-C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, C₁₋₈алкокси-C₁₋₈алкила, amino, C₁₋₈алкилтио, и C₁₋₈алкилсульфонила, C₃₋₁₄циклоалкила;

R₆ независимо выбран из циано, галогена, нитро, C₁₋₈алкила, амида, галоген-C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, галоген-C₁₋₈алкокси, и C₁₋₈алкиламино, (C₁₋₈алкил)₂амино;

R₇ независимо представляет собой гидроксил или (C₁₋₈алкокси)_n, где n равен целому числу от 1 до 5;

и

где форма данного соединения выбрана из его соли, стереоизомера, рацемата, энантиомера и диастереомера.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где X представляет собой N.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где X представляет собой N, замещенный атомом кислорода с образованием N-оксида.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой обязательно замещенный гетероарил, выбранный из 1H-пиразолила, 1,2-оксазолила, 1H-бензимидазолила, пиразоло[1,5-а]пиридинила, пиразоло[1,5-с]пиримидинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, 1H-имидазо[4,5-б]пиридинила, имидазо[1,2-а]пиримидинила или хинолинила.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой обязательно замещенный гетероарил, выбранный из 1H-пиразолила, 1H-индолила, 1H-бензимидазолила, пиразоло[1,5-а]пиридинила, имидазо[1,2-а]пиридинила или 1H-имидазо[4,5-б]пиридинила.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой обязательно замещенный гетероарил, выбранный из имидазо[1,2-а]пиразинила или имидазо[1,2-а]пиримидинила.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой обязательно замещенный имидазо[1,2-а]пиразинил.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой обязательно замещенный имидазо[1,2-а]пиримидинил.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой обязательно замещенный гетероарил, выбранный из 1H-пиразол-4-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, 1H-бензимидазол-1-ила, пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ила, пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ила, пиразоло[1,5-а]пиридин-7-ила, пиразоло[1,5-с]пиримидин-3-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-2-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-5-ила, 1H-имидазо[4,5-б]пиридин-1-ила, имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ила или хинолин-4-ила.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой обязательно замещенный гетероарил, выбранный из 1H-пиразол-4-ила, 1H-индол-3-ила, 1H-бензимидазол-1-ила, пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ила, пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-2-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-3-ила, 1H-имидазо[4,5-б]пиридин-1-ила, имидазо[1,2-а]пиразин-3-ила или имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ила.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой обязательно замещенный имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₁ представляет собой обязательно замещенный имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₂ представляет собой циано, галоген, гидроксил, amino.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₃ представляет собой водород.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₃ представляет собой галоген.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₄ представляет собой фенил, пиридинил или 1,3-бензодиоксолил.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₄ представляет собой обязательно замещенный фенил.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₄ представляет собой обязательно замещенный пиридинил или 1,3-бензодиоксолила.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₄ представляет собой обязательно замещенный пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, 1,3-бензодиоксол-5-ил.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₄ представляет собой обязательно замещенный пиридинил.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₄ представляет собой обязательно замещенный пиридин-2-ил, пиридин-3-ил.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₄ представляет собой 1,3-бензодиоксолил или 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₄ представляет собой обязательно замещенный 1,3-бензодиоксол-5-ил.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₅ независимо выбран из галогена, C₁₋₈алкила, галоген-C₁₋₈алкила, гидроксил-C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, C₁₋₈алкокси-C₁₋₈алкила, amino, C₁₋₈алкилтио, C₁₋₈алкилсульфонил.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₅ независимо выбран из обязательно замещенного C₃₋₁₄циклоалкила, выбранного из циклопропила или циклобутила.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₅ независимо выбран из обязательно замещенного C₃₋₁₄циклоалкила, выбранного из циклопропила или циклобутила.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₆ независимо выбран из циано, галогена, нитро, C₁₋₈алкила, галоген-C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, галоген-C₁₋₈алкокси, C₁₋₈алкиламино,

(C₁₋₈алкил)₂амино.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₇ представляет собой гидроксил.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I), где R₇ представляет собой (C₁₋₈алкокси)_n, где n равен целому числу от 1 до 5.

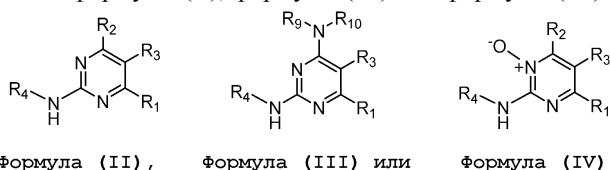
Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) выбрана из его соли, стереоизомера, рацемата, энантиомера и диастереомера. Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) выбрана из его соли.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) выбрана из его соли, стереоизомера, рацемата, энантиомера, диастереомера.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) является фармацевтически приемлемой.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) является изолированной.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I) или его форму, где данным соединением является соединение формулы (II), формулы (III) или формулы (IV):

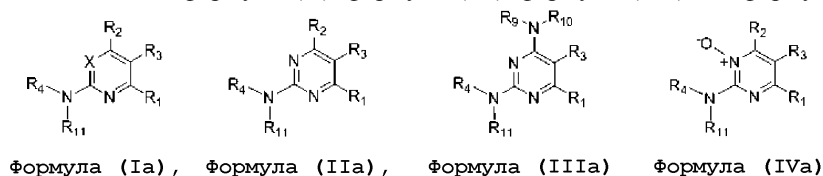


или его форма, где

R₉ и R₁₀ независимо представляют собой водород, гидроксил, или P(O)(R₇)₂.

Другой вариант осуществления включает соединение формулы (III), где один из R₉ и R₁₀ представляет собой водород, а другой представляет собой гидроксил или P(O)(R₇)₂.

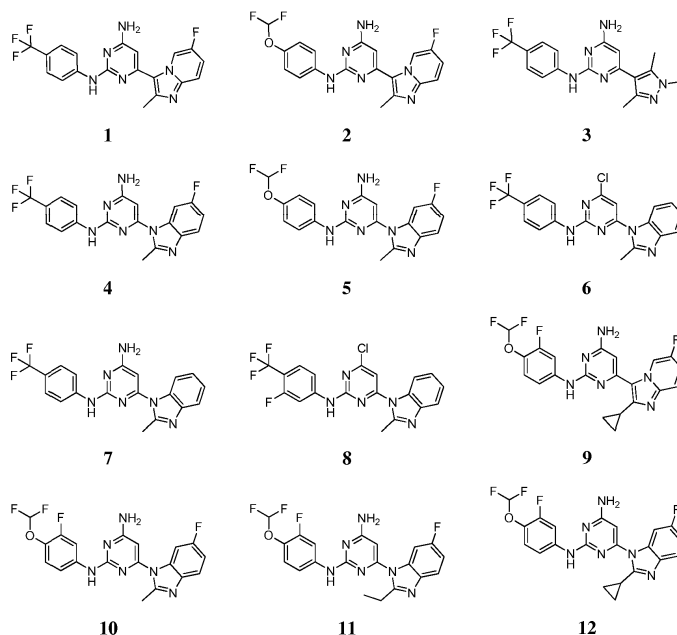
Другой вариант осуществления включает соединение формулы (I) или его форму, где данным соединением является соединение формулы (Ia), формулы (IIa), формулы (IIIa) или формулы (IVa):

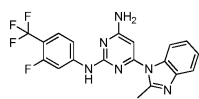


или

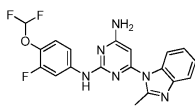
или его форма, где R₂, R₃, R₉, R₁₀ или R₁₁ независимо представляют собой дейтерий.

Соединение формулы (I) или его форма выбраны из группы, состоящей из:

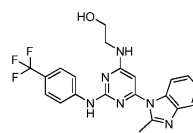




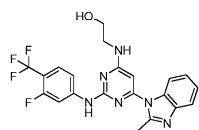
13



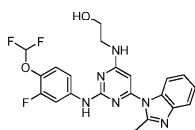
14



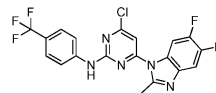
15



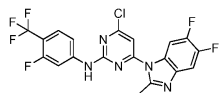
16



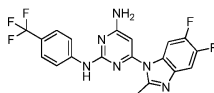
17



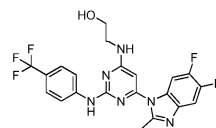
18



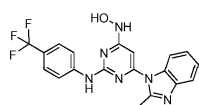
19



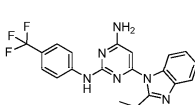
20



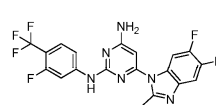
21



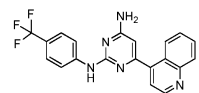
22



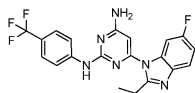
23



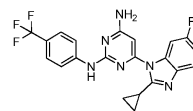
24



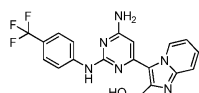
25



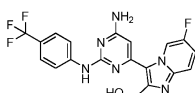
26



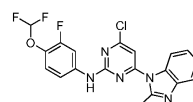
27



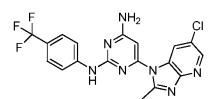
28



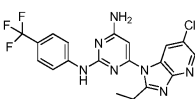
29



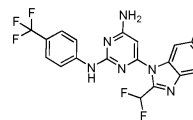
30



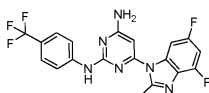
31



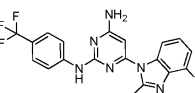
32



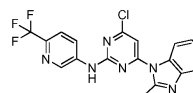
33



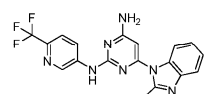
34



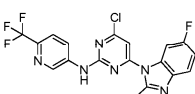
35



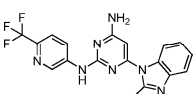
36



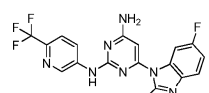
37



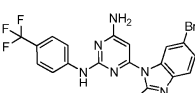
38



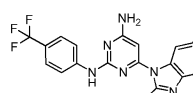
39



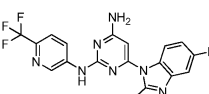
40



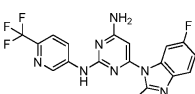
41



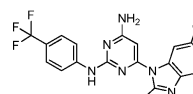
42



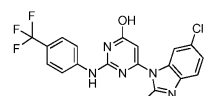
43



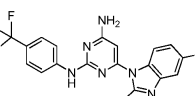
44



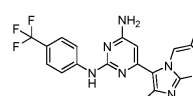
45



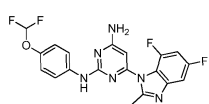
46



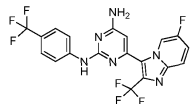
47



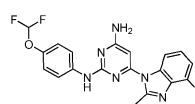
48



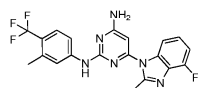
49



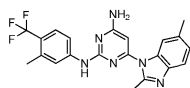
50



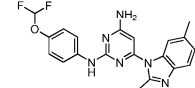
51



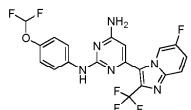
52



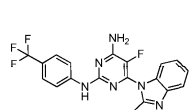
53



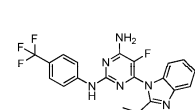
54



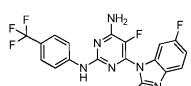
55



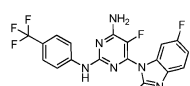
56



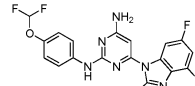
57



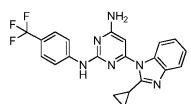
58



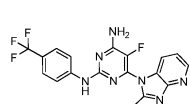
59



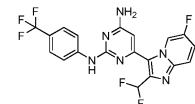
60



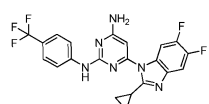
61



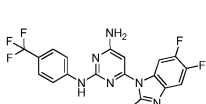
62



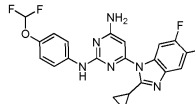
63



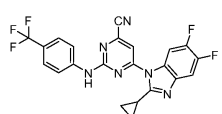
64



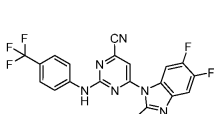
65



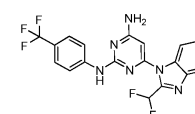
66



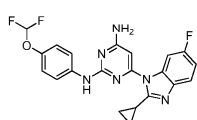
67



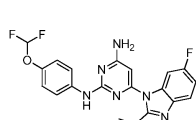
68



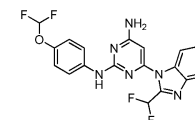
69



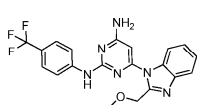
70



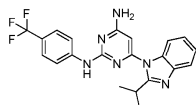
71



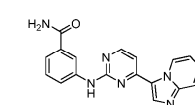
72



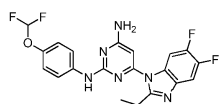
73



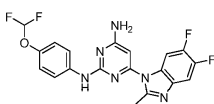
74



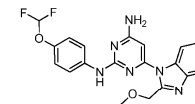
75



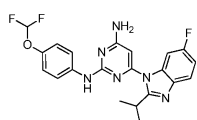
76



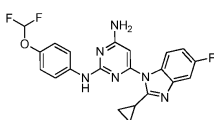
77



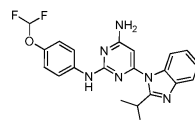
78



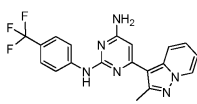
79



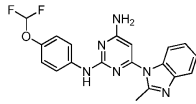
80



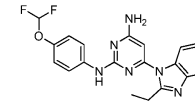
81



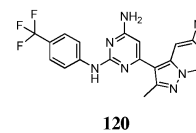
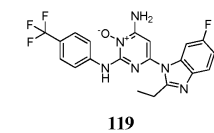
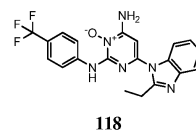
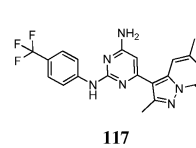
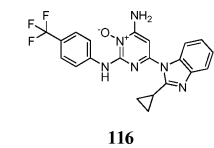
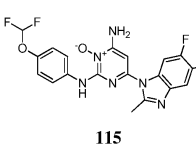
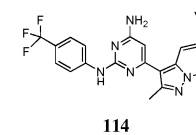
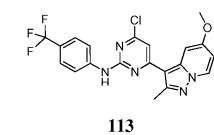
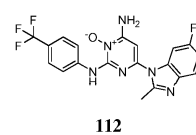
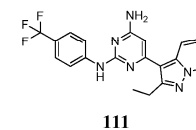
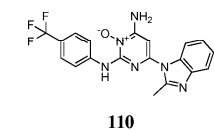
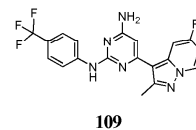
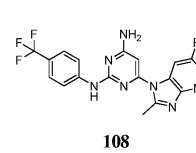
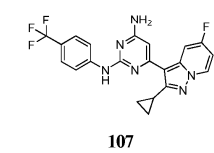
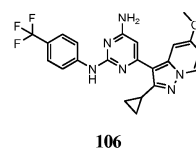
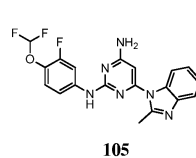
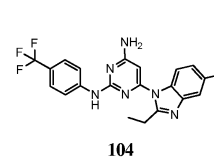
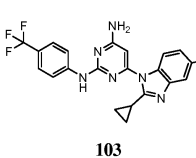
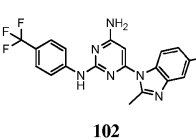
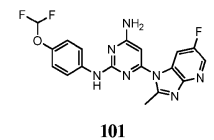
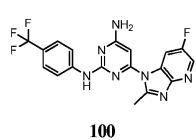
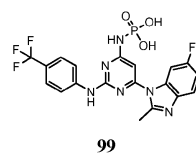
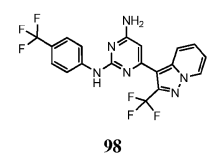
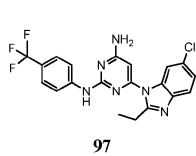
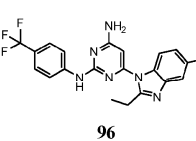
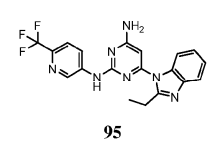
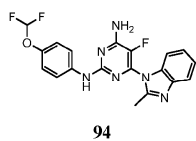
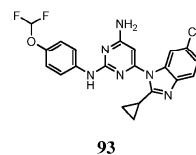
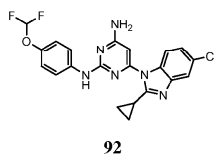
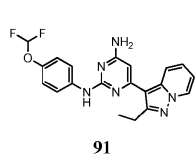
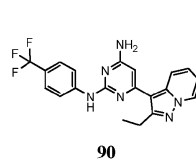
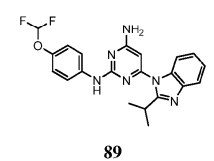
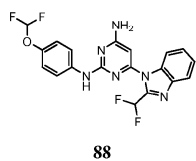
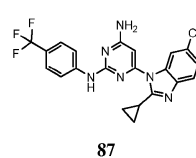
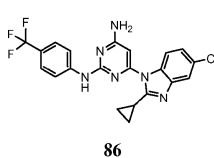
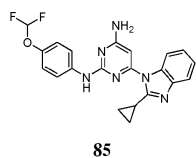
82

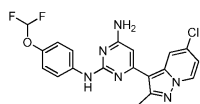


83

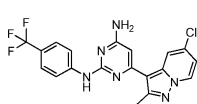


84

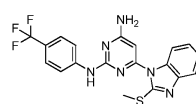




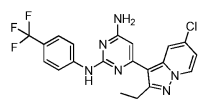
121



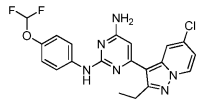
122



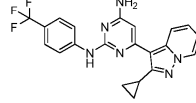
123



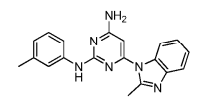
124



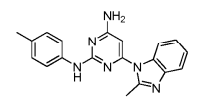
125



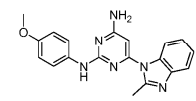
126



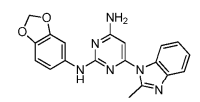
127



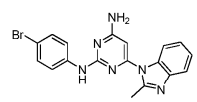
128



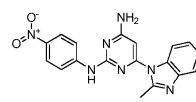
129



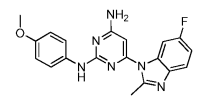
130



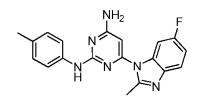
131



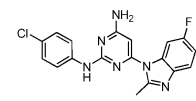
132



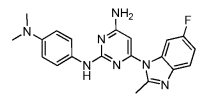
133



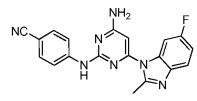
134



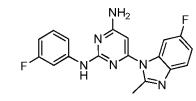
135



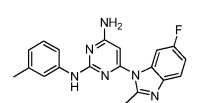
136



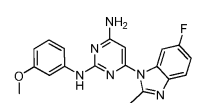
137



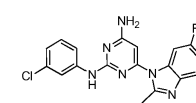
138



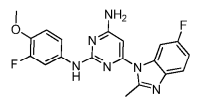
139



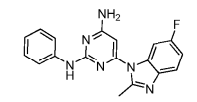
140



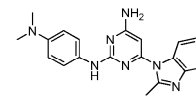
141



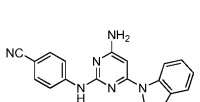
142



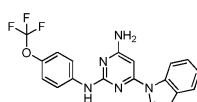
143



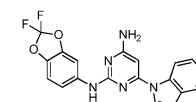
144



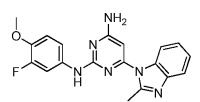
145



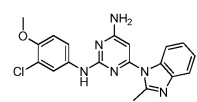
146



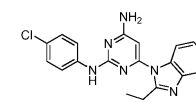
147



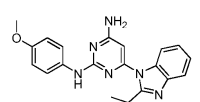
148



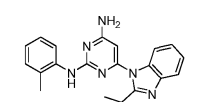
149



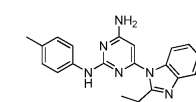
150



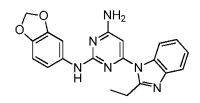
151



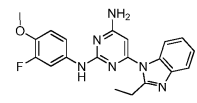
152



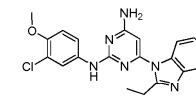
153



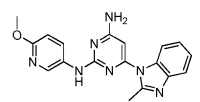
154



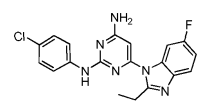
155



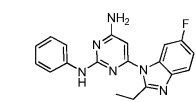
156



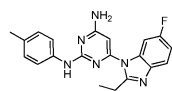
157



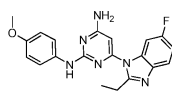
158



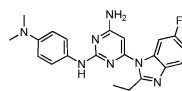
159



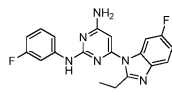
160



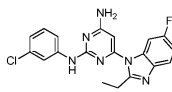
161



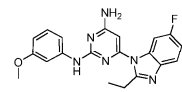
162



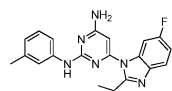
163



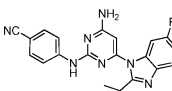
164



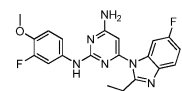
165



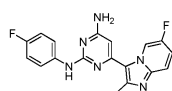
166



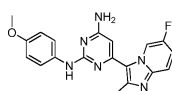
167



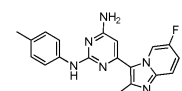
168



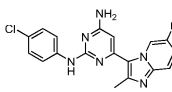
169



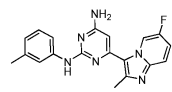
170



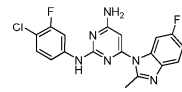
171



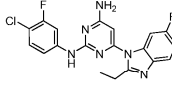
172



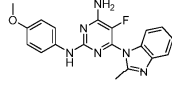
173



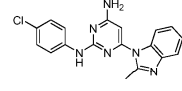
174



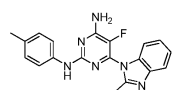
175



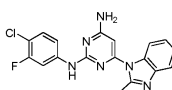
176



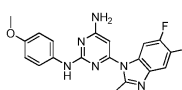
177



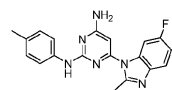
178



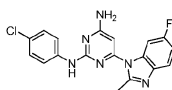
179



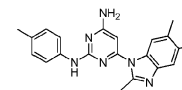
180



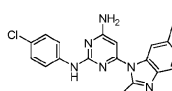
181



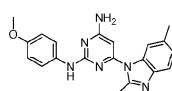
182



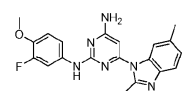
183



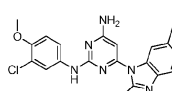
184



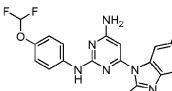
185



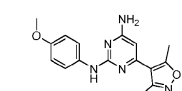
186



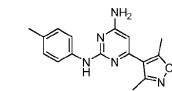
187



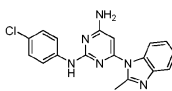
188



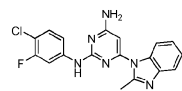
189



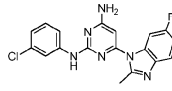
190



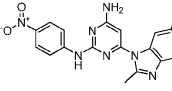
191



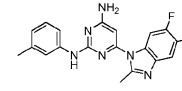
192



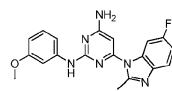
193



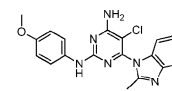
194



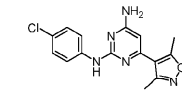
195



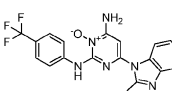
196



197



198, И



199;

где форма соединения формулы (I) выбрана из его соли, стереоизомера, рацемата, энантиомера и диастереомера.

Соединение формулы (I) или его форма выбраны из группы, состоящей из:

Соед.	Название
1	6- (6-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) -N ² - [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
2	N ² - [4- (дифторметокси) фенил] -6- (6-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) пиримидин-2, 4-диамина
3	N ² - [4- (трифторметил) фенил] -6- (1, 3, 5-триметил-1Н-пиразол-4-ил) пиримидин-2, 4-диамина
4	6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N ² - [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
5	N ² - [4- (дифторметокси) фенил] -6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
6	4-хлор-6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2-амина
7	6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N ² - [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
8	4-хлор-N- [3-фтор-4- (трифторметил) фенил] -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2-амина
9	6- (2-циклопропил-6-фторимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) -N ² - [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] пиримидин-2, 4-диамина
10	N ² - [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] -6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
11	N ² - [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] -6- (2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
12	6- (2-циклопропил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -N ² - [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] пиримидин-2, 4-диамина
13	N ² - [3-фтор-4- (трифторметил) фенил] -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
14	N ² - [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
15	2- { [6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -2- { [4- (трифторметил) фенил] амино } пиримидин-4-ил] амино } этанолаа
16	2- { [2- { [3-фтор-4- (трифторметил) фенил] амино } -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4-ил] амино } этанола

- 17 2-{ [2-{ [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] амино} -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4-ил] амино} этанола
- 18 4-хлор-6- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N-[4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2-амина
- 19 4-хлор-6- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N-[3-фтор-4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2-амина
- 20 6- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 21 2-{ [6- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -2-{ [4- (трифторметил) фенил] амино} пиримидин-4-ил] амино} этанола
- 22 N⁴-гидроксид-6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 23 6- (2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 24 6- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [3-фтор-4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 25 6- (хинолин-4-ил) -N²- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 26 6- (2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 27 6- (2-циклопропил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 28 [3- (6-амино-2-{ [4- (трифторметил) фенил] амино} пиримидин-4-ил) имидазо [1, 2-а] пиридин-2-ил] метанола
- 29 [3- (6-амино-2-{ [4- (трифторметил) фенил] амино} пиримидин-4-ил) -6-фторимидазо [1, 2-а] пиридин-2-ил] метанола
- 30 4-хлор-N-[4- (дифторметокси) -3-фторфенил] -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2-амина
- 31 6- (6-хлор-2-метил-1Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-1-ил) -N²- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 32 6- (6-хлор-2-этил-1Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-1-ил) -N²- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 33 6- [2- (дифторметил) -6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил] -N²- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина

- 34 6- (4, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 35 6- (4-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 36 4-хлор-6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [6-
(трифторметил) пиридин-3-ил] пиримидин-2-амина
- 37 6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [6-
(трифторметил) пиридин-3-ил] пиримидин-2, 4-диамина
- 38 4-хлор-6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [6-
(трифторметил) пиридин-3-ил] пиримидин-2-амина
- 39 6- (5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [6-
(трифторметил) пиридин-3-ил] пиримидин-2, 4-диамина
- 40 6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [6-
(трифторметил) пиридин-3-ил] пиримидин-2, 4-диамина
- 41 6- (6-бром-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 42 6- (2, 6-диметил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 43 6- (2-этил-5-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [6-
(трифторметил) пиридин-3-ил] пиримидин-2, 4-диамина
- 44 6- (2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [6-
(трифторметил) пиридин-3-ил] пиримидин-2, 4-диамина
- 45 6- (6-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 46 6- (6-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -2- { [4-
(трифторметил) фенил] амино } пиримидин-4-ола
- 47 6- (5-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 48 6- (6-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиримидин-3-ил) -N²- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 49 N²- [4- (дифторметокси) фенил] -6- (5, 7-дифтор-2-метил-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 50 6- [6-фтор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] -
N²- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина

- 51 N^2 -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина
- 52 6-(4-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[3-метил-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 53 6-(2,6-диметил-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[3-метил-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 54 N^2 -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(2,6-диметил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина
- 55 N^2 -[4-(дифторметокси)фенил]-6-[6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамина
- 56 5-фтор-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 57 6-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фтор- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 58 5-фтор-6-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 59 6-(2-этил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фтор- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 60 N^2 -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(4,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина
- 61 6-(2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 62 5-фтор-6-(2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 63 6-[2-(дифторметил)-6-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 64 6-(2-циклопропил-5,6-дифтор-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 65 6-(2-этил-5,6-дифтор-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 66 6-(2-циклопропил-5,6-дифтор-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 67 6-(2-циклопропил-5,6-дифтор-1H-бензимидазол-1-ил)-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-карбонитрила

- 68 6- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -2- { [4-
(трифторметил) фенил] амино } пиримидин-4-карбонитрила
- 69 6- [2- (дифторметил) -1Н-бензимидазол-1-ил] -N²- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 70 6- (2-циклопропил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4-
(дифторметокси) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 71 N²- [4- (дифторметокси) фенил] -6- (2-этил-6-фтор-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 72 N²- [4- (дифторметокси) фенил] -6- [2- (дифторметил) -6-фтор-
1Н-бензимидазол-1-ил] пиримидин-2, 4-диамина
- 73 6- [2- (метоксиметил) -1Н-бензимидазол-1-ил] -N²- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 74 6- [2- (пропан-2-ил) -1Н-бензимидазол-1-ил] -N²- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 75 3- { [4- (имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) пиримидин-2-
ил] амино } бензамида
- 76 N²- [4- (дифторметокси) фенил] -6- (2-этил-5, 6-дифтор-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 77 N²- [4- (дифторметокси) фенил] -6- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 78 N²- [4- (дифторметокси) фенил] -6- [6-фтор-2-
(метоксиметил) -1Н-бензимидазол-1-ил] пиримидин-2, 4-
диамина
- 79 N²- [4- (дифторметокси) фенил] -6- [6-фтор-2- (пропан-2-ил) -
1Н-бензимидазол-1-ил] пиримидин-2, 4-диамина
- 80 6- (2-циклопропил-5-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4-
(дифторметокси) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 81 N²- [4- (дифторметокси) фенил] -6- [5-фтор-2- (пропан-2-ил) -
1Н-бензимидазол-1-ил] пиримидин-2, 4-диамина
- 82 6- (2-метилпиразоло [1, 5-а] пиридин-3-ил) -N²- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 83 N²- [4- (дифторметокси) фенил] -6- (2-метил-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 84 N²- [4- (дифторметокси) фенил] -6- (2-этил-1Н-бензимидазол-
1-ил) пиримидин-2, 4-диамина

- 85 6-(2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 86 6-(5-хлор-2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 87 6-(6-хлор-2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 88 N²-[4-(дифторметокси)фенил]-6-[2-(дифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]пиримидин-2,4-диамина
- 89 N²-[4-(дифторметокси)фенил]-6-[2-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-1-ил]пиримидин-2,4-диамина
- 90 6-(2-этилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 91 N²-[4-(дифторметокси)фенил]-6-(2-этилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-2,4-диамина
- 92 6-(5-хлор-2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 93 6-(6-хлор-2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 94 N²-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина
- 95 6-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамина
- 96 6-(5-хлор-2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 97 6-(6-хлор-2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина
- 98 N²-[4-(трифторметил)фенил]-6-[2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамина
- 99 [6-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}]пиримидин-4-ил]фосфорамидиновой кислоты
- 100 6-(6-фтор-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина

- 101 N²-[4-(дифторметокси) фенил]-6-(6-фтор-2-метил-1H-имидазо[4,5-b] пиридин-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 102 6-(5-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2,4-диамина
- 103 6-(2-циклопропил-5-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2,4-диамина
- 104 6-(2-этил-5-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2,4-диамина
- 105 N²-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-6-(5-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 106 6-(2-циклопропил-5-метоксипиразоло[1,5-a] пиридин-3-ил)-N²-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2,4-диамина
- 107 6-(2-циклопропил-5-фторпиразоло[1,5-a] пиридин-3-ил)-N²-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2,4-диамина
- 108 6-(6-фтор-2-метил-4-оксидо-1H-имидазо[4,5-b] пиридин-1-ил)-N²-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2,4-диамина
- 109 6-(5-фтор-2-метилпиразоло[1,5-a] пиридин-3-ил)-N²-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2,4-диамина
- 110 3-оксида 6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2,4-диамина
- 111 6-(2-этил-5-фторпиразоло[1,5-a] пиридин-3-ил)-N²-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2,4-диамина
- 112 3-оксида 6-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2,4-диамина
- 113 4-хлор-6-(5-метокси-2-метилпиразоло[1,5-a] пиридин-3-ил)-N-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2-амина
- 114 6-(5-метокси-2-метилпиразоло[1,5-a] пиридин-3-ил)-N²-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2,4-диамина
- 115 3-оксида N²-[4-(дифторметокси) фенил]-6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 116 3-оксида 6-(2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2,4-диамина
- 117 3-(6-амино-2-{[4-(трифторметил) фенил] амино} пиримидин-4-ил)-2,5,6-триметилпиразоло[1,5-c] пиримидин-7(6H)-она

- 118 3-оксида 6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 119 3-оксида 6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 120 6-(5-амино-2-метилпиразоло [1, 5-а] пиридин-3-ил) -N²- [4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 121 6-(5-хлор-2-метилпиразоло [1, 5-а] пиридин-3-ил) -N²- [4-(дифторметокси) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 122 6-(5-хлор-2-метилпиразоло [1, 5-а] пиридин-3-ил) -N²- [4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 123 6-[2-(метилсульфанил) -1Н-бензимидазол-1-ил] -N²- [4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 124 6-(5-хлор-2-этилпиразоло [1, 5-а] пиридин-3-ил) -N²- [4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 125 6-(5-хлор-2-этилпиразоло [1, 5-а] пиридин-3-ил) -N²- [4-(дифторметокси) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 126 6-(2-циклопропилпиразоло [1, 5-а] пиридин-3-ил) -N²- [4-(трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 127 6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (3-метилфенил) пиримидин-2, 4-диамина
- 128 6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (4-метилфенил) пиримидин-2, 4-диамина
- 129 N²-(4-метоксифенил) -6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 130 N²-(1, 3-бензодиоксол-5-ил) -6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 131 N²-(4-бромфенил) -6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 132 6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (4-нитрофенил) пиримидин-2, 4-диамина
- 133 6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (4-метоксифенил) пиримидин-2, 4-диамина
- 134 6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (4-метилфенил) пиримидин-2, 4-диамина

- 135 N²- (4-хлорфенил) -6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 136 N²- [4- (диметиламино) фенил] -6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 137 4- { [4-амино-6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2-ил] амино } бензонитрила
- 138 6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (3-фторфенил) пиримидин-2, 4-диамина
- 139 6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (3-метилфенил) пиримидин-2, 4-диамина
- 140 6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (3-метоксифенил) пиримидин-2, 4-диамина
- 141 N²- (3-хлорфенил) -6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 142 N²- (3-фтор-4-метоксифенил) -6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 143 6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- фенилпиримидин-2, 4-диамина
- 144 N²- [4- (диметиламино) фенил] -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 145 4- { [4-амино-6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2-ил] амино } бензонитрила
- 146 6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4- (трифторметокси) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
- 147 N²- (2, 2-дифтор-1, 3-бензодиоксол-5-ил) -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 148 N²- (3-фтор-4-метоксифенил) -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 149 N²- (3-хлор-4-метоксифенил) -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 150 N²- (4-хлорфенил) -6- (2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 151 6- (2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (4-метоксифенил) пиримидин-2, 4-диамина

- 152 6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(2-метилфенил) пиримидин-2,4-диамина
- 153 6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(4-метилфенил) пиримидин-2,4-диамина
- 154 N²-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 155 6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-фтор-4-метоксифенил) пиримидин-2,4-диамина
- 156 N²-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 157 N²-(6-метоксипиридин-3-ил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 158 N²-(4-хлорфенил)-6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 159 6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-фенилпиримидин-2,4-диамина
- 160 6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(4-метилфенил) пиримидин-2,4-диамина
- 161 6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(4-метоксифенил) пиримидин-2,4-диамина
- 162 N²-[4-(диметиламино)фенил]-6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 163 6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-фторфенил) пиримидин-2,4-диамина
- 164 N²-(3-хлорфенил)-6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 165 6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-метоксифенил) пиримидин-2,4-диамина
- 166 6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-метилфенил) пиримидин-2,4-диамина
- 167 4-{[4-амино-6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2-ил]амино} бензонитрила
- 168 6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-фтор-4-метоксифенил) пиримидин-2,4-диамина

- 169 6- (6-фтор-2-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) -N²- (4-фторфенил) пиримидин-2,4-диамина
- 170 6- (6-фтор-2-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) -N²- (4-метоксифенил) пиримидин-2,4-диамина
- 171 6- (6-фтор-2-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) -N²- (4-метилфенил) пиримидин-2,4-диамина
- 172 N²- (4-хлорфенил) -6- (6-фтор-2-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 173 6- (6-фтор-2-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) -N²- (3-метилфенил) пиримидин-2,4-диамина
- 174 N²- (4-хлор-3-фторфенил) -6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 175 N²- (4-хлор-3-фторфенил) -6- (2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 176 5-фтор-N²- (4-метоксифенил) -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 177 N²- (4-хлорфенил) -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 178 5-фтор-6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (4-метилфенил) пиримидин-2,4-диамина
- 179 N²- (4-хлор-3-фторфенил) -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 180 6- (5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (4-метоксифенил) пиримидин-2,4-диамина
- 181 6- (5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (4-метилфенил) пиримидин-2,4-диамина
- 182 N²- (4-хлорфенил) -6- (5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 183 N²- (4-метилфенил) -6- (2,5,6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 184 N²- (4-хлорфенил) -6- (2,5,6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина
- 185 N²- (4-метоксифенил) -6- (2,5,6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2,4-диамина

- 186 N²- (3-фтор-4-метоксифенил) -6- (2, 5, 6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 187 N²- (3-хлор-4-метоксифенил) -6- (2, 5, 6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 188 N²- [4- (дифторметокси) фенил] -6- (2, 5, 6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 189 6- (3, 5-диметил-1, 2-оксазол-4-ил) -N²- (4-метоксифенил) пиримидин-2, 4-диамина
- 190 6- (3, 5-диметил-1, 2-оксазол-4-ил) -N²- (4-метилфенил) пиримидин-2, 4-диамина
- 191 N²- (4-хлорфенил) -6- (5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 192 N²- (4-хлор-3-фторфенил) -6- (5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 193 N²- (3-хлорфенил) -6- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 194 6- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (4-нитрофенил) пиримидин-2, 4-диамина
- 195 6- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (3-метилфенил) пиримидин-2, 4-диамина
- 196 6- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- (3-метоксифенил) пиримидин-2, 4-диамина
- 197 5-хлор-N²- (4-метоксифенил) -6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-2, 4-диамина
- 198 N²- (4-хлорфенил) -6- (3, 5-диметилизоксазол-4-ил) пиримидин-2, 4-диамина и
- 199 3-оксида 6- (5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N²- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина;

где форма данного соединения формулы (I) выбрана из его соли, стереоизомера, рацемата, энантиомера и диастереомера.

Соединение формулы (I) или его форма выбраны из группы, состоящей из:

Соед.	Название
4a	метансульфоната 6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N ² - [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
7a	гидрохлорида 6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N ² - [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
7b	метансульфоната 6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N ² - [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
7c	гидрохлорида 6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N ² - [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
7d	гидробромида 6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N ² - [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диамина
7e	6- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N ² - [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-2, 4-диаминсульфата (2:1) и
99a	динатрий [6- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -2- { [4- (трифторметил) фенил] амино } пиримидин-4-ил] фосфорамидата;

где форма данного соединения формулы (I) выбрана из его соли, стереоизомера, рацемата, энантиомера и диастереомера.

Терминология

Химические термины, использованные выше и далее по всему тексту описания, если конкретно не определено иное, будут понятны специалисту в данной области, как имеющие следующие указанные значения.

Как использовано в данном описании, термин " C_{1-8} алкил" относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до восьми атомов углерода в цепи с прямой или разветвленной конфигурацией, включая, но без ограничения, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления C_{1-8} алкил включает C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкил и тому подобное. C_{1-8} алкильный радикал может быть необязательно замещенным, где допускается подходящей валентностью.

Как использовано в данном описании, термин " C_{1-8} алкокси" относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до восьми атомов углерода, имеющим прямую или разветвленную конфигурацию формулы: $-O-C_{1-8}$ алкил, включая, но без ограничения, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления C_{1-8} алкокси включает C_{1-6} алкокси, C_{1-4} алкокси и тому подобное. C_{1-8} алкокси радикал может быть необязательно замещенным, где допускается подходящей валентностью.

Как использовано в данном описании, термин " C_{3-14} циклоалкил" относится к насыщенному моноциклическому, буциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, включая, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1Н-инданил, инденил, 2,3-дигидро-1Н-инденил, тетрагидронафталенил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления C_{3-14} циклоалкил включает C_{3-8} циклоалкил, C_{5-8} Циклоалкил, C_{3-10} циклоалкил и тому подобное. C_{3-14} циклоалкильный радикал может быть необязательно замещенным, где допускается подходящей валентностью.

Как использовано в данном описании, термин " C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил" относится к радикалу формулы: $-C_{1-8}$ алкил- $O-C_{1-8}$ алкил.

Как использовано в данном описании, термин " C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкиламино" относится к радикалу формулы: $-NH-C_{1-8}$ алкил- $O-C_{1-8}$ алкил.

Как использовано в данном описании, термин " C_{1-8} алкиламино" относится к радикалу формулы: $-NH-C_{1-8}$ алкил.

Как использовано в данном описании, термин " C_{1-8} алкилкарбонил" относится к радикалу формулы: $-C(O)-C_{1-8}$ алкил.

Как использовано в данном описании, термин " C_{1-8} алкилсульфонил" относится к радикалу формулы: $-SO_2-C_{1-8}$ алкил.

Как использовано в данном описании, термин " C_{1-8} алкилтио" относится к радикалу формулы: $-S-C_{1-8}$ алкил.

Как использовано в данном описании, термин "амино" относится к радикалу формулы: $-NH_2$.

Как использовано в данном описании, термин "карбоксил" относится к радикалу формулы: $-COOH$, $-C(O)OH$ или $-CO_2H$.

Как использовано в данном описании, термин "галоген" или "галоген" относится к атому галогена, включая фтор, хлор, бром и йод.

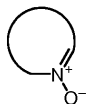
Как использовано в данном описании, термин "галоген- C_{1-8} алкокси" относится к радикалу формулы: $-O-C_{1-8}$ алкилгалоген, где C_{1-8} алкил может быть частично или полностью замещен, где допускается подходящей валентностью, одним или более атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления галоген- C_{1-8} алкокси включает галоген- C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-4} алкокси и тому подобное.

Как использовано в данном описании, термин "галоген- C_{1-8} алкил" относится к радикалу формулы: $-C_{1-8}$ алкилгалоген, где C_{1-8} алкил может быть частично или полностью замещен, где допускается подходящей валентностью, одним или более атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления галоген- C_{1-8} алкил включает галоген- C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-4} алкил и тому подобное.

Как использовано в данном описании, термин "гидроксил- C_{1-8} алкил" относится к радикалу формулы: $-C_{1-8}$ алкил- OH , где C_{1-8} алкил может быть частично или полностью замещен, где допускается подходящей валентностью, одним или более гидроксильными радикалами.

Как использовано в данном описании, термин "гидроксиламино" относится к радикалу формулы: $-NH-OH$.

Как использовано в данном описании, термин "N-оксид" относится к остатку формулы:



Как использовано в данном описании, термин "оксо" относится к остатку формулы:



Как использовано в данном описании, термин "P(O)(R₇ amino" относится к радикалу формулы: -NH-P(O)(-O-C₁₋₈алкил)(OH), когда R₇ независимо представляет собой гидроксил и (C₁₋₈алкокси)_n, где n равен 1; или -NH-P(O)(OH)₂, когда R₇ представляет собой гидроксил; или -NH-P(O)(-O-C₁₋₈алкил)₂, когда R₇ представляет собой (C₁₋₈алкокси)_n, где n равен 1.

Как использовано в данном описании, термин "заместитель" означает позиционные переменные на атомах ядра молекулы, которые присоединены в положении назначенного атома, заменяя один или более атомов водорода на указанном атоме, при том условии, что атом присоединения не превышает доступную валентность или общую валентность таким образом, что замена приводит в стабильному соединению. Соответственно, комбинации заместителей или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Любой атом углерода, а также гетероатом с уровнем валентности, который удовлетворяет приведенным выше или показанным условиям, принимается как имеющий достаточное количество атомов водорода для удовлетворения валентности, описанной или показанной.

Как использовано в данном описании, термин "и тому подобное" со ссылкой на определения химических терминов, приведенных в данном описании, означает, что изменения в химических структурах, которые может ожидать специалист в данной области, включают, но без ограничения, изомеры (включая цепи, ветвление или структуру позиционных изомеров), гидратацию кольцевых систем (включая насыщенные или частично ненасыщенные моноциклические, бициклические или полициклические кольцевые структуры) и все другие варианты, где допускается подходящей валентностью, которые приводят к стабильному соединению.

Для целей настоящего изобретения, где один или более переменных заместителей для соединения формулы (I) охватывают функциональности, включенные в соединение формулы (I), каждая функциональность, проявляемая в любом месте в описываемом соединении, может быть независимо выбрана и, соответственно, быть независимо и/или необязательно замещенной.

Как использовано в данном описании, термин "необязательно замещенный" означает, что конкретные переменные заместители, группы, радикалы или фрагменты входят в объем данного рода и могут быть независимо выбраны в качестве необходимых для замены одного или более атомов водорода на требуемый атом присоединения ядра данной молекулы.

Как используется в данном описании, термины "стабильное соединение" или "стабильная структура" означает соединение, которое по существу является устойчивым, чтобы быть выделенным с достаточной степенью чистоты из реакционной смеси и быть сформулированным в эффективное терапевтическое средство.

Названия соединений, использованные в данном описании, получены с использованием программного обеспечения ACD Labs Index Names, предоставленного ACD Labs, и/или программного обеспечения ChemDraw Ultra, предоставленного CambridgeSoft. Когда название соединения, описанного в данном описании, противоречит изображенной структуре, показанная структура будет заменять использование названия, предназначенного для определения соединения.

Формы соединений

Как используется в данном описании, термины "соединение формулы (Ia)", "соединение формулы (II)", "соединение формулы (IIa)", "соединение формулы (III)", "соединение формулы (IIIa)", "соединение формулы (IV)" или "соединение формулы (IVa)" относятся к подроду данного соединения формулы (I) или его формы, как описано в данном описании. Вместо того чтобы повторять различные подроды данного соединения формулы (I), в некоторых вариантах осуществления термин "соединение(я) формулы (I) или его форма" используется исключительно, как относящиеся к соединению(ям) формулы (Ia) или его(их) форме, соединению(ям) формулы (II) или его(их) форме, соединению(ям) формулы (IIa) или его(их) форме, соединению(ям) формулы (III) или его(их) форме, соединению(ям) формулы (IIIa) или его(их) форме, соединению(ям) формулы (IV) или его(их) форме или соединению(ям) формулы (IVa) или его(их) форме, либо раздельно либо вместе. Таким образом, варианты осуществления и ссылки на "соединение формулы (I)" предназначены для включения соединений формулы (Ia), соединений формулы (II), соединений формулы (IIa), соединений формулы (III), соединений формулы (IIIa), соединений формулы (IV) и соединений формулы (IVa).

Как использовано в данном описании, термин "форма" означает соединение формулы (I), выбранное из его соли, стереоизомера, рацемата, энантиомера, диастереомера.

В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном описании, форма соединения формулы (I) выбрана из его соли, стереоизомера, рацемата, энантиомера, диастереомера.

В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном описании, форма соединения формулы (I) выбрана из его свободной стереоизомера, рацемата, энантиомера, диастереомера.

В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном описании, форма соединения формулы

(I) представляет собой его соль.

В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном описании, форма соединения формулы (I) представляет собой его стереоизомер, рацемат, энантиомер или диастереомер.

В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном описании, форма соединения формулы (I) представляет собой его фармацевтически приемлемую форму.

В некоторых вариантах осуществления, описанных в данном описании, соединение формулы (I) или его форму выделяют для использования.

Как использовано в данном описании, термин "выделенный" означает физическое состояние соединения формулы (I) или его формы после проведения выделения и/или разделения и/или очистки из синтетического процесса (например, из реакционной смеси) или его природного источника или его комбинаций, согласно способам выделения, разделения или очистки или способам, описанным в данном описании или которые хорошо известны специалистам в данной области (например, хроматографией, перекристаллизацией и тому подобное) в достаточной чистоте для характеристики стандартными аналитическими методами, описанными в данном описании или хорошо известными специалистам в данной области.

Как использовано в данном описании, термин "защищенный" означает, что функциональная группа на соединении формулы (I) или его форме представлена в модифицированной форме, для предотвращения нежелательных побочных реакций функциональной группы, когда данное соединение подвергается реакции. Подходящие защитные группы хорошо известны специалистам в данной области, а также со ссылкой на стандартные справочники, такие как, например, T. W. Greene et al, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2007), Wiley, New York.

Соединения формулы (I) или их формы могут образовывать соли, которые предназначены для включения в объем настоящего изобретения. Ссылка на соединение формулы (I) или его форму в данном описании понимается, как включающая ссылку на его соли, если не указано иное. Термин "соль(и)", как использовано в данном описании, означает кислые соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, а также основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда соединение формулы (I) или его форма содержит как основной остаток, такой как, но, не ограничиваясь ими, пиридин или имидазол, так и кислотный остаток, такой как, но, не ограничиваясь ими, карбоновая кислота, могут образовываться твиттерионы ("внутренние соли"), и они включены в термин "соль(и)", как используется в данном описании.

Термин "фармацевтически приемлемая(ый) соль(и)", как используется в данном описании, означает такие соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, которые являются безвредными и эффективными (т.е. нетоксичными, физиологически приемлемыми) для применения млекопитающим, и которые обладают биологической активностью, хотя другие соли также полезны. Соли соединений формулы (I) или их форм могут быть образованы, например, взаимодействием соединения формулы (I) или его формы с количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в такой среде, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Фармацевтически приемлемые соли включают одну или более солей кислотных или основных групп, присутствующих в соединениях формулы (I) или их формах, описанных в данном описании. Варианты осуществления кислотно-аддитивных солей включают, но, не ограничиваясь ими, ацетат, кислый фосфат, аскорбат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, битартрат, борат, бутират, хлорид, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, этансульфонат, формиат, фумарат, гентизинат, глюконат, глюкаронат, глутамат, гидробромид, гидрохлорид, дигидрохлорид, гидройодид, изоникотинат, лактат, малеат, метансульфонат, нафталинсульфонат, нитрат, оксалат, памоат, пантотенат, фосфат, пропионат, сахарат, салицилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат (также известный как тозилат), трифторацетат, соль трифторуксусной кислоты и тому подобное. Один или более вариантов осуществления кислотно-аддитивных солей включают хлорид, гидрохлорид, дигидрохлорид, тригидрохлорид, гидробромид, ацетат, диацетат, метансульфонат, сульфат, трифторацетат, соль трифторуксусной кислоты и тому подобное. Более конкретные варианты осуществления включают хлорид, гидрохлорид, дигидрохлорид, гидробромид, метансульфонат, сульфат, трифторацетат, соль трифторуксусной кислоты и тому подобное.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) или их форм, описанных в данном описании, данное соединение выделяют в солевой форме, где соединение конъюгировано с данной солью в соотношении, как представлено в неограничивающем примере, "соединение:соль (A:B)", где "A" и "B" представляют собой эквиваленты соединения к соли в выделенной форме.

Кроме того, кислоты, которые считаются подходящими для образования фармацевтически полезных солей из основных фармацевтических соединений, обсуждены, например, P. Stahl et al, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson et al, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; и в *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). Их описания включены в данное описание посредством ссылки.

Подходящие основные соли включают, но не ограничиваясь ими, соли алюминия, аммония, каль-

ция, лития, магния, калия, натрия, цинка и диэтанолamina. Некоторые соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, также могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как, но, не ограничиваясь ими, дициклогексиламины, трет-бутиламины и тому подобное, и с различными аминокислотами, такими как, но, не ограничиваясь ими, аргинин, лизин и тому подобное. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы с агентами, такими как нисшие алкилгалогениды (например, метил-, этил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил- и дибутилсульфаты), галогениды с длинной цепью (например, децил-, лаурил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенолбромиды) и другие.

Все такие соли кислот и соли оснований предназначены для включения в объем фармацевтически приемлемых солей, как описано в данном описании. Кроме того, все такие соли кислот и оснований считаются эквивалентными свободной форме соответствующих соединений формулы (I) или их форм для целей настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) или их формы могут содержать асимметрические или хиральные центры, и поэтому могут существовать в различных стереоизомерных формах. Настоящее описание предназначено для включения всех стереоизомерных форм соединений формулы (I), а также их смесей, включая рацемические смеси.

Соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут включать один или более хиральных центров, и сами по себе могут существовать в виде рацемических смесей (R/S) или в виде по существу чистых энантиомеров и диастереомеров. Соединения формулы (I) или их формы могут также существовать в виде по существу чистых (R) или (S) энантиомеров (когда присутствует один хиральный центр). В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, представляют собой (S) изомеры и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, содержащих по существу только (S) изомер. В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, представляют собой (R) изомеры и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, содержащих по существу только (R) изомер. Специалисту в данной области будет очевидно, что когда присутствует более чем один хиральный центр, соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут также существовать в виде (R,R), (R,S), (S,R) или (S,S) изомеров, как определено рекомендациями по номенклатуре IUPAC.

Как использовано в данном описании, термин "по существу чистый" относится к соединениям формулы (I) или их формам, по существу содержащим единственный изомер в количестве больше чем или равном 90%, в количестве больше чем или равном 92%, в количестве больше чем или равном 95%, в количестве больше чем или равном 98%, в количестве больше чем или равном 99%, или в количестве равном 100% единственного изомера.

В одном из аспектов настоящего изобретения соединение формулы (I) или его форма представляет собой по существу чистый (S) энантиомер, присутствующий в количестве больше чем или равном 90%, в количестве больше чем или равном 92%, в количестве больше чем или равном 95%, в количестве больше чем или равном 98%, в количестве больше чем или равном 99%, или в количестве равном 100%.

В одном из аспектов настоящего изобретения соединение формулы (I) или его форма представляет собой по существу чистый (R) энантиомер, присутствующий в количестве больше чем или равном 90%, в количестве больше чем или равном 92%, в количестве больше чем или равном 95%, в количестве больше чем или равном 98%, в количестве больше чем или равном 99%, или в количестве равном 100%.

Как использовано в данном описании, термин "рацемат" относится к любой смеси изомерных форм, которые не являются "энантиомерно чистыми", включая смеси, такие как, но без ограничения, при соотношении около 50/50, около 60/40, около 70/30, около 80/20, около 85/15 или около 90/10.

Кроме того, соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, охватывают все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение формулы (I) или его форма включает двойную связь или конденсированное кольцо, обе цис и транс-формы, а также их смеси, охватываются объемом соединений формулы (I) или их форм, описанных в данном описании.

Диастереомерные смеси могут быть разделены на их индивидуальные диастереомеры на основании их физико-химических различий методами, хорошо известными специалистам в данной области, такими как, например хроматография и/или фракциональная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены с использованием хиральной колоночной ВЭЖХ или других хроматографических методов, известных специалистам в данной области.

Энантиомеры также могут быть разделены преобразованием энантиомерной смеси в диастереомерную смесь взаимодействием с соответствующим оптически активным соединением (например, вспомогательным хиральным соединением, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделяя диастереомеры и преобразовывая (например, гидролизом) индивидуальные диастереомеры в соответствующие чистые энантиомеры.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и тому подобное) настоящих соединений формулы (I) или их форм (включая их соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства, и их преобразованные пролекарства), которые могут существовать благодаря асимметрическим

углеродам на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствии асимметрических углеродов), ротамерные формы, атропизомеры, диастереомерные и региоизомерные формы, предусмотрены для включения в объем настоящего изобретения. Индивидуальные стереоизомеры соединений формулы (I) или их форм, описанных в данном описании, могут, например, быть по существу свободными от других изомеров или могут присутствовать в рацемической смеси, как описано выше.

Использование термина "соль" предназначено для применения в равной степени к соли, энантиомерам, стереоизомерам, ротамерам, относящимся к данным соединениям.

Применение соединения

Онкоген Bmi-1 был впервые идентифицирован в части области ключа вставки/активации вируса мышиного лейкоза Молони в начале 1990-х (1-6). Bmi-1 является членом поликомбинированной группы (Polycomb group (PcG)) транскрипционного репрессора и был идентифицирован в качестве необходимого регулятора самообновления гемопоэтических стволовых клеток (HSC)(76, 77). Парк обнаружил, что Bmi-1 высоко проявляется в HSC очищенной мыши и человека, и что отсутствие Bmi-1, как это продемонстрировано у нокаутных Bmi-1 мышей, приводит к прогрессирующей потере всех гемопоэтических линий наследования (76). Более того, трансплантация Bmi-1^{-/-} клеток фетальной печени в день 14,5 смертельно облученных обычных мышей, показала, что клетки были не в состоянии воссоздать миелоидные клетки, В-клетки и Т-клетки, потому что Bmi-1^{-/-} HSC были не в состоянии к обновлению (76).

В добавление к роли Bmi-1 в самостоятельном обновлении HSC, было обнаружено, что экспрессия трансгена Bmi-1 индуцировала лимфому у мышей (2). Bmi-1 был также обнаружен как сверхэкспрессированный во многих типах опухолей, включая острый миелолейкоз, медуллобластому, нейробластому, колоректальный рак, рак легких и рак простаты, и было обнаружено увеличение злокачественности (34, 78, 61, 79, 80, 65, 43). Потеря Bmi-1 в различных линиях человеческих раковых клеток через конкретные РНК-интерференции Bmi-1 (RNAi) была показана, как приводящая к ранней смерти клеток и росту ингибирования, в то время как потеря Bmi-1 в различных нормальных клеточных линиях была показана, как приводящая только к умеренному ингибированию роста и незначительной клеточной смерти (69). Таким образом, Bmi-1 необходим для выживания раковых клеток, но оказывает минимальное влияние на выживание нормальных клеток.

BMI-1 был впоследствии показан, как экспериментально действующий в качестве онкогена и оказался особенно мощным в сочетании с с-тус при иницировании лимфомы у мышей (7, 8). Роль Bmi-1 в лимфомагенезе была частично приписана при транскрипционном анализе репрессии INK4a локуса (содержащего p16^{INK4a} и p14^{ARF} гены), приводя к сохранению пролиферации раковых и опухолевых клеток и предупреждению дифференциации (7, 9). Потеря экспрессии INK4a локуса благодаря стимулятору подавления была подробно изучена и является важной как для прогрессирования, так и для прогнозирования многих типов гематологического рака (10, 11). Локус INK4a иногда пропадает с помощью делеций при лейкомии и лимфоме (12, 13).

Однако Bmi-1 был показан, как играющий определенную роль в онкогенезе на моделях с нехваткой INK4a локуса, указывая на то, что другие важные локусы при раке регулируются этим белком (14). Экспериментальные результаты далее показали, что потеря Bmi-1 индуцирует рост задерживания и старения при клеточной фибросаркоме, известной отсутствием INK4a (15). Существуют также доказательства того, что Bmi-1 имеет важное значение для сигнального пути Hedgehog (Hh) при раке молочной железы. Активация сигнального пути Hh увеличивает экспрессию Bmi-1, одновременно даун-регуляция Bmi-1 (через siRNA) отменяет воздействие сигнального пути Hh на формирование маммосферы in vitro и ингибирует протоковое/альвеолярное развитие у мышей (16). Недавняя работа продемонстрировала роль Bmi-1 в регуляции экспрессии генов Hox. Нокдаун Bmi-1 является причиной потери глобальных и конкретных локусов H2A убихитинилирования, повышенной регуляции гена HoxC5 и ингибирования роста клеток HeLa (17). Другое исследование показало, что E2F6 и Bmi-1 взаимодействуют в регуляции экспрессии генов Hox (особенно Hox C10 и B9) и, следовательно, влияют на развитие аксиального скелета, но не на репрессию локуса Ink4a-Arf. Эти выводы подчеркивают значимость взаимодействия E2F6-Bmi-1 и дают возможность предположить, что Ink4a-Arf и Hox локусы регулируются несколько различными Bmi-1-зависимыми механизмами (18). Текущие исследования показывают, что Bmi-1 играет различные роли в зависимости от стадии развития и/или типов клеток. Другие гены, регулируемые Bmi-1, по-прежнему идентифицируются.

Bmi-1 оказывается весьма экспрессированным в злокачественных опухолях, таких как диффузные В-крупноклеточные лимфомы (DLBCL), В-клеточная неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, острый миелолейкоз, колоректальная карцинома, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, карцинома молочной железы и медуллобластома. Исследование мышей, нокаутированных Bmi-1, показало, что Bmi-1 требуется для самообновления как лейкозных, так и нормальных гемопоэтических стволовых клеток.

Кроме того, существуют доказательства связи уровня Bmi-1 в крови с типами опухолей, особенно лимфомой Беркитта, клеточной лимфомой Мантия, лимфомой Ходжкина (21-23), неходжкинской лимфомой, некоторыми Т-клеточными лимфомами (2, 24-31), острым миелолейкозом и T-ALL (32-35).

Raaphorst et al отметили, что при лимфоме Ходжкина клетки Рид-Штернберга (HRS) совместно экспрессируют Bmi-1, EZH2 и Mib-1/Ki-67. Поскольку считается, что HRS клетки создаются из зародышевого центра лимфоцитов, при экспрессии Bmi-1 такие лимфоциты должны потерять способность экспрессировать Bmi-1 (и давать возможность экспрессировать EZH2) раз уж они дифференцированы. Эти наблюдения предполагают, что лимфома Ходжкина связана с аномальной со-экспрессией Bmi-1 и EZH2 в этих клетках (22). Оценка популяций острой миелоидной лейкемии стволовых клеток van Gosliga et al (36) показала, что клетки CD34⁺/CD38⁻ способны формировать колонии, вызывающие лейкозный симптом "булыжной мостовой", на субстрате костного мозга по меньшей мере через два раунда экспансии популяций клеток, представленных крайним меньшинством. Дальнейший анализ показал, что эта популяция клеток экспрессирует высокий уровень Bmi-1 мРНК и может приводить к агрессивной лейкемии у мышей, в то время как клетки, которые имеют низкие уровни Bmi-1 мРНК, этого не могут (36). Такие исследования затрагивают влияние Bmi-1 на рост опухоли и выживаемость клеток, и свидетельствуют о центральной функции в инициации опухоли и поддержании опухолевых стволовых клеток.

Было показано, что уровни Bmi-1 имеют прогностическое значение для ряда типов опухолей. Пример этого обнаружен при острой миелоидной лейкемии на основе результатов исследования оценки прогностического значения высокого уровня Bmi-1 у 64 пациентов (32). На основе среднего значения Bmi-1 (54,58%), пациенты были разделены на две группы и наблюдались на выживание. У пациентов с низкой положительностью Bmi-1 (<55%, n=33) была значительно большая общая выживаемость (P=0,0001), безрецидивная выживаемость (p=0,0072) и продолжительная ремиссия (p=0,0065), по сравнению с пациентами с высокими уровнями Bmi-1 (>55%, n=31, соответственно), вне зависимости от возрастной группы (32). Аналогичным образом, Van Galen et al (37) показали, что уровни Bmi-1 выше прогностических при диффузных В-крупноклеточных лимфомах (DLBCL) (37). Неопластические клетки в случаях DLBCL происходят из зародышевого центра В-клеток (GCB) или ведут свое происхождение (38). Последние микроматричные анализы показали, что некоторые DLBCL фенотипически напоминают неопластические клетки GCB, в то время как некоторые показали профиль экспрессии, похожий на активированные В-клетки (ABC)(39).

Кроме того, пациенты с GCB-подобным фенотипом имеют значительно лучший прогноз, чем с ABC-подобным фенотипом (40). Bmi-1 был определен как один из генов, который отличают ABC-подобную DLBCL (39), (41). Другие группы связаны с повышенными уровнями Bmi-1 с плохим прогнозом при клеточной лимфоме Мантия (MCL), неходжкинской лимфоме и лейкемии (22, 26, 27, 29, 42-44), а также при многих других типах опухоли, включая нейробластому, глиобластому, гепатоцеллюлярную карциному и рак молочной железы, толстого кишечника, простаты, легких, желудка и рака слюнных желез (45-57). Также было показано, что потеря экспрессии от локуса INK4a имеет прогностическое значение (12, 13). Взяты вместе, эти данные указывают на сильную причастность Bmi-1 к раку и дают возможность предположить, что ингибирование неконтролируемой пролиферации клеток путем ингибирования функции Bmi-1 и снижения уровня Bmi-1 в раковой клетке, опухолевой клетке, раковой стволовой клетке или опухолевой стволовой клетке будет иметь положительный терапевтический эффект у пациентов с множеством типов рака, особенно у таких, которые страдают гематологическими типами рака.

Например, MCL является редкой, агрессивной и неизлечимой В-клеточной неходжкинской лимфомой, которая трудно поддается лечению (т.е. устойчива к обычной химиотерапии) и связана с плохим прогнозом. MCL характеризуется t(11;14)(q13;q32) транслокацией, что приводит к амплификации и сверхэкспрессии гена группы polycomb Bmi-1, который обычно функционирует для самообновления гемопозитических стволовых клеток, но обладает способностью вызывать опухоли при сверхэкспрессировании.

Множественная миелома является еще одной роковой В-клеточной злокачественностью, характеризующейся накоплением аномальных плазматических клеток в костном мозге. Стандартная терапия для множественной миеломы похожа на курс для MCL и обычно состоит из комбинированной химиотерапии, что часто приводит к 60-70% норме ответов. Однако у большинства пациентов наступает в конечном итоге рецидив, оставляя пациентов с ограниченными терапевтическими возможностями. Вновь возникшая экспрессия гена, профилирующего множественную клеточную миелому, показала повышенную экспрессию Bmi-1 по сравнению с нормальной клеточной плазмой, что подтверждается иммуноблоттингом.

Bmi-1 был показан как транскрипционно регулируемый рядом факторов, включая SALL4, FoxM1, c-Myc, E2F-1 и Mel-18. Bmi-1 и SALL4 являются предполагаемыми онкогенами, которые модулируют плюрипотентность стволовых клеток и играют определенную роль в онкогенезе (также известном как лейкемогенез). Также было показано, что мышиные Sall4 играют важную роль в поддержании свойств клеток ES (эмбриональные стволовые) и управлении будущностью примитивной внутренней клеточной массы. Yang et al продемонстрировали, что транскрипция от стимулятора Bmi-1 заметно активируется SALL4 дозо-зависимым образом (35). Транскрипционный фактор семейства Forkhead FoxM1 экспрессируется в пролиферативных клетках, и была показана повышающая регуляция уровней Bmi-1 в трансформированных клетках (58). Гомолог Bmi-1, Mel-18, действует как мощный репрессор на экспрессию Bmi-1. Область стимулятора Bmi-1 содержит функциональный E-box, через который c-Myc и Mel-18 могут

регулировать экспрессию Bmi-1. Так как Mel-18 понижающе регулирует экспрессию с-Мус, и Bmi-1 является мишенью с-Мус, эти данные позволяют предположить, что Mel-18 регулирует экспрессию Bmi-1 через репрессии с-Мус во время клеточного старения и, таким образом, связывает с-Мус и поликомбинированную функцию (59). Кроме того, недавний доклад свидетельствует о том, что E2F-1 также может регулировать уровни Bmi-1 в нейробластоме (60). Стимулятор Bmi-1 содержит предполагаемую E2F привязку сайта, необходимую для активации конструкции стимулятора Bmi-1-зависимого репортера, посредством E2F-1. Не сообщалось ни о пост-транскрипционном, ни о посттрансляционном контроле продуцирования Bmi-1.

Не будучи ограниченными какой-либо теорией, соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут играть роль в активации апоптозного пути, как определяется экспрессией аннексина-V, а также в расщеплении поли(ADP-рибоза)полимеразы (PARP) и каспазы-9 и каспазы-7. При анализе клеточного цикла клеток, обработанных соединениями формулы (I) или их формами, дополнительно была продемонстрирована блокада на фазе G2/M, с последующим развитием полиплоидии. Эти результаты показывают, что Bmi-1 также может играть роль в восстановлении ДНК и/или регулировании митоза. Соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, являются полезными ингибиторами функции Bmi-1, являясь причиной снижения уровня белка Bmi-1 и, таким образом, являются потенциальной терапией против любой раковой клетки, опухолевой клетки, раковой стволовой клетки или опухолевой стволовой клетки, которые сверхэкспрессируют Bmi-1. Дополнительно, соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, ингибируют функцию Bmi-1 и воздействуют на снижение уровней Bmi-1 в раковой стволовой клетке и опухолевой стволовой клетке и поэтому полезны в нацеливании на популяции клеток рака, которые показали себя устойчивыми к текущей терапии (например, такой как применение химиотерапевтических средств с большими и малыми молекулами и/или лучевой терапии, а также нацеленной терапии, которая главным образом функционирует посредством беспорядочного повреждения митотических клеток).

Как используется в данном описании, усиленная форма "Bmi-1", если особо не указано иное или ясно из контекста данного описания, относится к гену Bmi-1. Неусиленная форма "Bmi-1", выделенная форма "BMI-1" или термин "белок Bmi-1", если особо не указано иное или ясно из контекста данного описания, коллективно относится к белку Bmi-1.

Как использовано в данном описании, термин "ингибитор Bmi-1" или фраза (или ее варианты) "ингибирование функции Bmi-1 и снижение уровня Bmi-1" относится к пост-трансляционному ингибированию функции белка Bmi-1 и последующему разложению, приводящему в результате к снижению уровней присутствия белка Bmi-1 в среде опухоли, включая, но, не ограничиваясь ими, *in vitro* и *in vivo* окружающую среду, содержащую раковые стволовые клетки или опухолевые стволовые клетки или раковые стволовые клетки и опухолевые стволовые клетки.

Согласно настоящему изобретению, соединения формулы (I) или их формы, которые ингибируют функцию Bmi-1 и снижают уровень Bmi-1, также ингибируют пролиферацию опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* и повышают чувствительность неразрывно устойчивых популяций (например, или "раковых стволовых клеток", "опухолевых стволовых клеток" или обоих) к химиотерапиям. Повышенная экспрессия Bmi-1 человека была сообщена на множественных образцах рака и клеточных линиях рака (2, 42, 51, 56, 61-68). Авторы настоящего изобретения идентифицировали соединения формулы (I) или их формы, которые ингибируют функцию Bmi-1 и снижают уровень Bmi-1 *in vitro* и *in vivo*, при параллельном ингибировании роста опухолевой клетки и ксенотрансплантатного роста *in vivo*.

Один из вариантов осуществления, описанных в данном описании, направлен на способ ингибирования функции Bmi-1 и снижения уровня Bmi-1 при лечении рака, опосредованного Bmi-1, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий контакт клетки, имеющей повышенные уровни Bmi-1, от данного субъекта с количеством соединения формулы (I) или его формы, где данная клетка выбрана из раковой клетки, опухолевой клетки, раковой стволовой клетки или опухолевой стволовой клетки, определение эффективного количества данного соединения формулы (I) или его формы, которое ингибирует функцию Bmi-1 в клетке, и последующее введение эффективного количества данного соединения формулы (I) или его формы указанному субъекту.

Как использовано в данном описании, термин "рак" относится к клеткам, в которых Bmi-1 ошибочно экспрессирован или сверхэкспрессирован и выживание или пролиферация данных клеток зависит от Bmi-1. Не ограничиваясь какой-либо теорией, данные клетки могут быть либо подобны стволовым, либо более дифференцированными, но клетки полагаются на Bmi-1, чтобы включить неконтролируемое деление и развить устойчивость к цитотоксичности, химиотерапевтическим средствам.

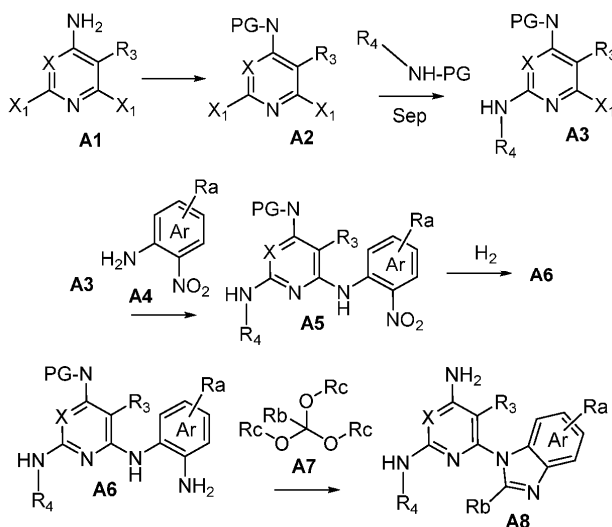
В другом варианте осуществления, термин "рак, опосредованный Bmi-1" относится к раку, который характеризуется клетками или частью клеток от больного раком, который сверхэкспрессирует Bmi-1, по сравнению с клетками пациента с отсутствием рака (т.е. пациента, у которого не обнаружен рак, как определено обычными методами, такими как МРТ, компьютерная томография и т.д.). Альтернативно, термин относится к клеткам или фракциям клеток от пациента, больного раком, у которого отношение раковых клеток пациента к окружающим нормальным тканям выражено уровнем Bmi-1, который отличается по меньшей мере на 2, 4, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95% или бо-

лее, что обнаруживается любым методом, обычно используемым в данной области или описанным в данном описании, например, методом ELISA.

Общие примеры синтеза

Как описано в данном описании, в способах получения соединений формулы (I) или их форм, описанных в данном описании, обычно используют стандартные, хорошо известные методики синтеза. Большинство исходных веществ являются коммерчески доступными или могут быть получены по конкретным примерам синтеза, в которых применяются методики, известные специалистам в данной области. Функциональные преобразования для модификации заместителей также могут быть проведены, где это химически возможно, и считаются включенными в объем общих схем и знакомы специалистам в данной области. Соединения формулы (I) или их формы могут быть получены, как описано на схемах, приведенных ниже.

Схема А
Бензимидазоламино-замещенные пиримидиновые соединения



Соединение A2 получают взаимодействием амин-замещенного пиримидинового соединения A1 (где X₁ представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода) с защитной группой (где PG представляет собой защитную группу, такую как ди-трет-бутилдикарбонат и тому подобное) в присутствии катализатора (такого как 4-диметиламинопиридин и тому подобное) в растворителе (таком как дихлорметан и тому подобное) при подходящей температуре.

Соединение A2 подвергают сочетанию с различными замещенными арил, гетероарил или гетероциклами или амидами (где PG представляет собой необязательно присутствующую защитную группу, монозамещенную на амине) в присутствии сильного основания (такого как KOtBu, NaOtBu, NaOtAm, NaNH, NaNHDS и тому подобное) в растворителе (таком как ТГФ, ДМФА и тому подобное), с последующим удалением защиты с применением методики, известной специалисту в данной области, с получением соединения A3.

Альтернативно, соединение A3 может быть получено взаимодействием соединения A2 с различными замещенными арил, гетероарил или гетероциклами (где защитная группа отсутствует) посредством катализируемой палладием реакции кросс-сочетания с использованием смеси фосфиновый лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из Pd₂(dba)₃, PdCl₂(аллила), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃ и тому подобное, и фосфиновый лиганд выбран из PCy₃, Q-Phos, XPhos и тому подобное; альтернативно, комплекс палладий:лиганд может быть выбран из Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ и тому подобное). Каждый изомер может быть выделен из смеси с применением методик, известных специалисту в данной области, с последующим удалением защиты также с применением методик, известных специалисту в данной области.

При использовании любого пути, промежуточный продукт получают в виде смеси региоизомеров, где термин "Sep" относится к выделению требуемого изомера соединения A3 из смеси для дальнейшего переноса с применением методов выделения, известных специалисту в данной области.

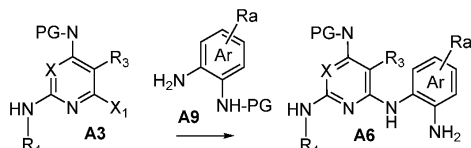
Соединение A5 получают кросс-сочетанием соединения A3 с нитро-замещенным арил или гетероариламинным соединением A4 (где Ar представляет собой ароматическое или гетероароматическое кольцо; и где Ra представляет собой один, два или три необязательных R₅ заместителя) посредством катализируемой палладием реакции кросс-сочетания с использованием смеси фосфиновый лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из Pd₂(dba)₃, PdCl₂(аллила), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃ и тому подобное, и фосфиновый лиганд выбран из PCy₃, Q-Phos, XPhos и тому подобное; альтернативно, комплекс палладий:лиганд может быть выбран из Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ и тому подобное).

Соединение A6 получают взаимодействием соединения A5 в присутствии гидрирующего реагента

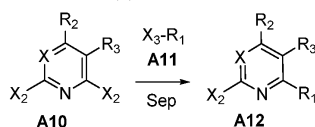
(такого как газообразный водород и тому подобное) в присутствии катализатора (такого как никель, платина на углеводе, палладий на углеводе и тому подобное).

Соединение A8 получают конденсацией соединения A6 со сложным ортоэфирным соединением A7 (где Rb представляет собой дополнительный необязательный R₅ заместитель, и Rc представляет собой C₁₋₃-алкил) в присутствии кислоты (такой как HOAc и тому подобное) или при повышенной температуре, с последующим удалением защиты с применением методик, известных специалисту в данной области.

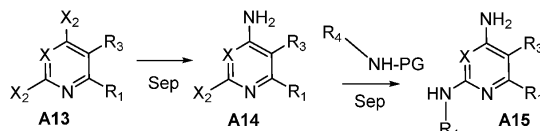
Соединение A8 также может быть получено циклизацией соединения A6 с различными реагентами для получения дополнительного необязательного R₅ заместителя. Например, реагентом может быть TCDI, где дополнительный необязательный R₅ заместитель представляет собой тиокарбонил, который может быть дополнительно замещенным.



Альтернативно, соединение A3 подвергают взаимодействию с замещенным диаминовым соединением A9 (где Ar представляет собой ароматическое или гетероароматическое кольцо, Ra представляет собой один, два или три необязательных R₅ заместителя, и PG представляет собой необязательную защитную группу) посредством катализируемой палладием реакции кросс-сочетания с использованием смеси фосфиновый лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из Pd₂(dba)₃, PdCl₂(аллила), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃ и тому подобное, и фосфиновый лиганд выбран из PCy₃, Q-Phos, XPhos и тому подобное; альтернативно, комплекс палладий:лиганд может быть выбран из Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ и тому подобное), с последующим удалением защиты с применением методики, известной специалисту в данной области, с получением соединения A6.



Соединение A12 получают взаимодействием соединения A10 (где X₂ представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора, фтора или йода) с соединением A11 (где R₁ представляет собой замещенную гетероароматическую или гетероциклическую моноциклическую или бициклическую кольцевую систему; и где X₃ представляет собой реакционноспособный атом водорода, присоединенный к атому азота группы R₁).

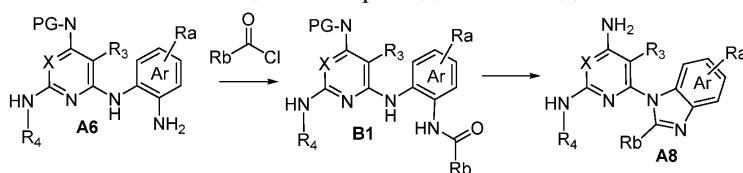


Соединение A14 получают взаимодействием соединения A13 с источником водного аммиака в смеси с растворителем (где растворитель выбран из CH₃CN, ДМСО, их смесей и тому подобное), затем сочетанием соединения A14 с различными замещенными арил, гетероарил или гетероциклилами (где PG представляет собой необязательно присутствующую защитную группу, монозамещенную на амине) в присутствии сильного основания (такого как KOtBu, NaOtBu, NaOtAm, NaNH, NaHMDS и тому подобное) в растворителе в присутствии растворителя (такого как ТГФ, ДМФА, NMP и тому подобное), с последующим удалением защиты с применением методики, известной специалисту в данной области, с получением соединения A15.

Промежуточный продукт описанных реакций получают в виде смеси региоизомеров, где термин "Sep" относится к выделению требуемого изомера из смеси для дальнейшего переноса с применением методов выделения, известных специалисту в данной области.

Схема В

Амино-замещенные пиримидиновые соединения



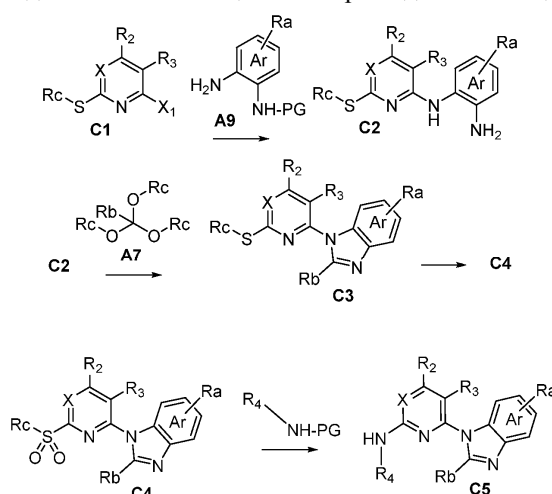
Соединение B1 получают сочетанием соединения A6 с замещенным ацилхлоридом (где Rb представляет собой необязательный R₆ заместитель) при кипячении с обратным холодильником в органическом растворителе (таком как ацетонитрил и тому подобное).

Соединение A8 получают взаимодействием соединения B1 в органическом растворителе (таком как

DMA и тому подобное). Данную реакцию осуществляют при повышенной температуре.

Схема С

Бензимидазоламино-замещенные пиримидиновые соединения



Соединение C2 получают взаимодействием замещенного пиримидинового соединения C1 (где X₁ представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода; и Rc представляет собой C₁₋₃ алкил) с замещенным 1,2-диаминобензольным соединением A9 (где Ar представляет собой ароматическое или гетероароматическое кольцо, Ra представляет собой один, два или три необязательных R₅ заместителя, и PG представляет собой необязательную защитную группу) в присутствии основания (такого как NaNH, K₂CO₃ и тому подобное) в растворителе (таком как ДМФА и тому подобное) при подходящей температуре, с последующим удалением защиты с применением методики, известной специалисту в данной области.

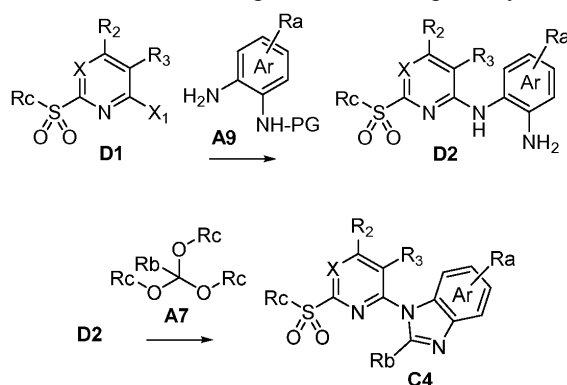
Соединение C2 подвергают взаимодействию со сложным ортоэфирным соединением A7 (где Rb и Rc являются такими, как определено выше) в присутствии кислоты (такой как HOAc и тому подобное) или при повышенной температуре, с получением замещенного бензимидазольного соединения C3.

Соединение C4 получают взаимодействием соединения C3 с окисляющим агентом (таком как mCPBA, MPS, KMnO₄ и тому подобное) в растворителе (таком как CH₂Cl₂ и тому подобное) при подходящей температуре.

Соединение C5 получают взаимодействием соединения C4 с замещенным арил, гетероарил или гетероциклиламино (где PG представляет собой необязательно присутствующую защитную группу, монозамещенную на амине) в присутствии сильного основания (такого как KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaNH, NaHMDS и тому подобное) в растворителе (таком как ТГФ, ДМФА, диоксан и тому подобное или их смесей) при подходящей температуре, с последующим удалением защиты с применением методики, известной специалисту в данной области.

Схема D

Бензимидазоламино-замещенные пиримидиновые промежуточные соединения

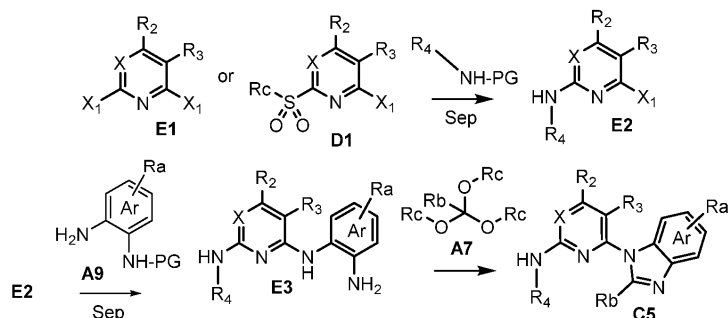


Замещенное пиримидиновое соединение D1 (где X₁ представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода; и Rc представляет собой C₁₋₃ алкил) подвергают взаимодействию с замещенным 1,2-диаминобензольным соединением A9 (где Ar представляет собой ароматическое или гетероароматическое кольцо, Ra представляет собой один, два или три необязательных R₅ заместителя, и PG представляет собой необязательную защитную группу) в растворителе (таком как ДМСО и тому подобное) при подходящей температуре, с получением соединения D2, с последующим удалением защиты с применением методики, известной специалисту в данной области, и конденсируют со сложным ортоэфир-

ным соединением A7 в присутствии кислоты (такой как НОAc и тому подобное) или при повышенной температуре, с получением соединения C4.

Схема E

Бензимидазоламино-замещенные пиримидиновые соединения

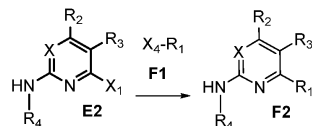


Соединение E2 получают взаимодействием либо замещенного пиримидинового соединения E1 (где X_1 представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода) или соединения D1 (где Rс представляет собой C_{1-3} алкил) с замещенным арил, гетероарил или гетероциклиламино (где PG представляет собой необязательно присутствующую защитную группу, монозамещенную на амине) в присутствии основания (такого как K^tOtBu, Na^tOtBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS и тому подобное) в растворителе (таком как ТГФ, ДМФА и тому подобное) при подходящей температуре, с последующим удалением защиты с применением методики, известной специалисту в данной области.

Соединение E3 получают взаимодействием соединения E2 с замещенным диаминобензольным соединением A9 в растворителе (таком как НОAc, EtOH и тому подобное) при подходящей температуре, с последующим удалением защиты с применением методики, известной специалисту в данной области.

Соединение C5 получают взаимодействием соединения E3 со сложным ортоэфирным соединением A7 в присутствии кислоты (такой как НОAc и тому подобное) или при повышенной температуре.

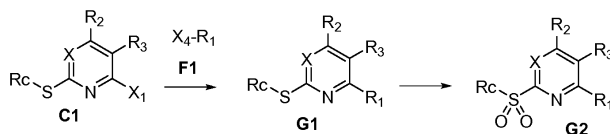
Схема F Замещенные пиримидиновые соединения



Соединение F2 получают взаимодействием соединения E2 с соединением F1 (где R_1 представляет собой замещенную гетероароматическую или гетероциклическую моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, и X_4 представляет собой уходящую группу, такую как бороновая кислота, боронат сложного эфира, триалкилолово, хлорид цинка и тому подобное, присоединенные к атому углерода группы R_1), в присутствии смеси фосфиновый лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2$ (аллила), $PdCl_2(ACN)$, $[Pd(OAc)_2]_3$ и тому подобное, и фосфиновый лиганд выбран из PCy_3 , Q-Phos, XPhos и тому подобное; альтернативно, комплекс палладий:лиганд может быть выбран из $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ и тому подобное).

Схема G

Бензимидазоламино-замещенные пиримидиновые промежуточные соединения



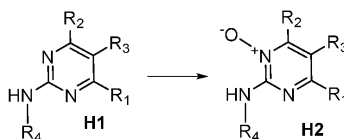
Соединение G1 получают взаимодействием соединения C1 (где X_1 представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода, и Rс представляет собой C_{1-3} алкил) с соединением F1 (где R_1 представляет собой замещенную гетероароматическую или гетероциклическую моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, и X_4 представляет собой реакционноспособную группу, такую как бороновая кислота, боронат сложного эфира, триалкилолово, хлорид цинка и тому подобное, присоединенные к атому углерода группы R_1), в присутствии смеси фосфиновый лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2$ (аллила), $PdCl_2(ACN)$, $[Pd(OAc)_2]_3$ и тому подобное, и фосфиновый лиганд выбран из PCy_3 , Q-Phos, XPhos и тому подобное; альтернативно, комплекс палладий:лиганд может быть выбран из $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ и тому подобное).

Когда один или оба R_2 и R_3 необязательно галогенированы, промежуточный продукт получают в виде смеси региоизомеров, где термин "Sep" относится к выделению требуемого изомера соединения G1 из смеси для дальнейшего переноса с применением методов выделения, известных специалисту в данной области.

Соединение G2 получают взаимодействием соединения G1 с окисляющим агентом (таким как

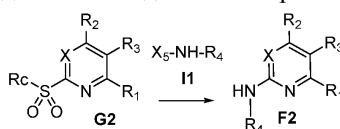
mCPBA, MPS, KMnO_4 и тому подобное) в растворителе (таком как CH_2Cl_2 и тому подобное). Соединение G2 может быть перенесено для использования по методике схемы E при получении соединения, представителя соединения формулы (I).

Схема Н
Оксид-замещенные пириимидиновые соединения

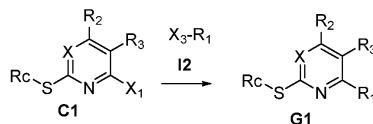


Соединение H2 получают взаимодействием соединения H1 с окисляющим агентом (таким как mCPBA, MPS и тому подобное), представителем соединения формулы (IV).

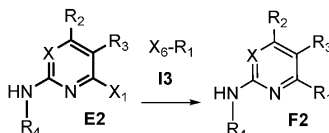
Схема I
Замещенные пириимидиновые соединения и промежуточные соединения



Соединение F2 получают взаимодействием замещенного соединения G2 с соединением I1 (где R_4 представляет собой различные замещенные арильные, гетероарильные или гетероциклические кольцевые системы; и где X_5 представляет собой удаляемую замещенную карбонильную группу, где карбонил замещен водородом или C_{1-3} алкильным заместителем) в присутствии сильного основания (такого как KOtBu, NaOtBu, NaOtAm, NaH, NaHMDS и тому подобное) в растворителе (таком как ТГФ, ДМФА и тому подобное).



Соединение C1 подвергают взаимодействию с соединением I2 (таким, в котором R_1 заместитель имеет кислотную протонную группу, где X_3 представляет собой реакционноспособный атом водорода, присоединенный к атому азота группы R_1) в присутствии сильного основания (такого как KOtBu, NaOtBu, NaOtAm, NaH, NaHMDS и тому подобное), с получением соединения G1.



Соединение F2 может быть альтернативно получено взаимодействием соединения E2 (где X_1 представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода) с соединением I3 (где R_1 представляет собой замещенную гетероароматическую или гетероциклическую моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, и X_6 представляет собой реакционноспособный атом водорода, присоединенный к атому углерода группы R_1) посредством катализируемой палладием реакции кросс-сочетания с использованием смеси фосфиновый лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, PdCl_2 (аллила), PdCl_2 (ACN), $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$ и тому подобное, и фосфиновый лиганд выбран из PCy3, Q-Phos, XPhos и тому подобное; альтернативно, комплекс палладий:лиганд может быть выбран из $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и тому подобное) и основания (такого как ацетат цезия и тому подобное) в органическом растворителе (таком как DMA и тому подобное). Данную реакцию осуществляют при повышенной температуре.

Примеры конкретных синтезов

Для лучшего понимания объема соединений формулы (I) или их форм, описанных в данном описании, включены следующие конкретные примеры их синтеза. Данные эксперименты относятся к соединениям формулы (I) или их формам, описанным в данном описании, не должны, конечно, истолковываться как специально ограничивающие объем соединений формулы (I) или их форм, описанных в данном описании, и такие вариации соединений формулы (I) или их форм, как описано в данном описании, в данный момент известные или позднее разработанные, что будет относиться к компетенции специалиста в данной области, считаются включенными в объем настоящего описания и прилагаемой формулы изобретения.

Во всех остальных рабочих примерах, если не указано противоположное, все численные выражения количества ингредиентов, реакционных условий, экспериментальных данных и так далее, использованные в описании и формуле изобретения следует понимать как являющиеся модификацией термина "около". Соответственно, все такие числа представляют приближение, которое может варьироваться в зави-

симости от желаемых свойств, получаемых в результате реакции или вследствие изменения экспериментальных условий. Таким образом, в ожидаемый диапазон экспериментальной воспроизводимости, термин «около» в контексте полученных данных, указан в диапазоне данных, при условии, что он может варьироваться при стандартном отклонении от среднего значения. Также для предусмотренных экспериментальных результатов, результирующие данные могут быть округлены вверх или вниз, до предоставления данных последовательно без потери значащих цифр. В крайнем случае, но не как попытку ограничить применимостью теории эквивалентов объема формулы изобретения, каждый числовой параметр должен толковаться с учетом количества значащих цифр и обычных методов округления.

В то время как численные диапазоны и параметры, определяющие характеристики соединений формулы (I) или их форм, описанных в данном описании, являются приблизительными, числовые значения, представленные в рабочих примерах, предоставлены как можно точнее. Любое числовое значение, однако, по сути, содержит некоторые ошибки при стандартном отклонении, неизбежно обнаруживаемые при их соответствующих измерениях и тестировании.

Соединения формулы (I) или их формы, предоставленные в данном описании, описаны более подробно со ссылкой на следующие неограничивающие примеры, которые предлагаются в более полной мере для иллюстрации объема соединений формулы (I) или их форм, описанных в данном описании, но которые не следует истолковывать как ограничивающие их объем. Данные примеры иллюстрируют получение соединений формулы (I) или их форм, описанных в данном описании, и тестирование этих соединений формулы (I) или их форм *in vitro* и/или *in vivo*. Специалисту в данной области будет понятно, что методы синтеза, описанные в данных примерах, представляют методики, которые входят в практику тех, кто является специалистом в данной области химии, и как таковые являются предпочтительными способами для их практического осуществления. Однако следует отметить, что специалист в данной области в свете настоящего изобретения сможет оценить возможность осуществления множества изменений в конкретных способах, которые описаны в данном описании, вместе с тем получая подобный или аналогичный результат, не отходя от существа и объема, описанных в данном описании.

Реагенты и растворители использовали в том виде, как куплены (от различных поставщиков), если не указано иное. Там, где это применимо, термин "целит" использован, как показано в следующих примерах, для представления торгового названия CELITE® (бренд диатомовой земли). Там, где это применимо, хроматографическое разделение проводили с использованием общедоступной технологии и оборудования, такого как, например, использование системы ISCO CombiFlash® Rf. Там, где это применимо, спектры ЯМР получали с использованием общедоступной технологии и оборудования, такого как, например, использование спектрометра Bruker Avance III⁵⁰⁰ с дейтерированными растворителями, такими как, например, ДМСО-d₆ или остаточный растворитель в качестве стандарта. Там, где это применимо, точки плавления определяли с использованием общедоступной технологии и оборудования, такого как, например, использование SRS OptiMelt® MPA100 (значения, полученные без коррекции/калибровки). Там, где это применимо, анализ ТСХ проводили с использованием общедоступной технологии и оборудования, такого как, например, использование Aldrich 254 нм поддерживаемых стеклянных пластин (60А, 250 мкм), визуализируемых с помощью УФ и I₂ пятна. Там, где это применимо, ESI масс-спектр получали с использованием общедоступной технологии и оборудования, такого как, например, использование системы ACQUITY UPLC®, со значениями, показанными как [M+H]⁺ или [M-H]⁻, если не указано иное. Там, где это применимо, структуру продукта определяли посредством 2D NOESY (ядерная спектроскопия Оверхаузера) эксперимента.

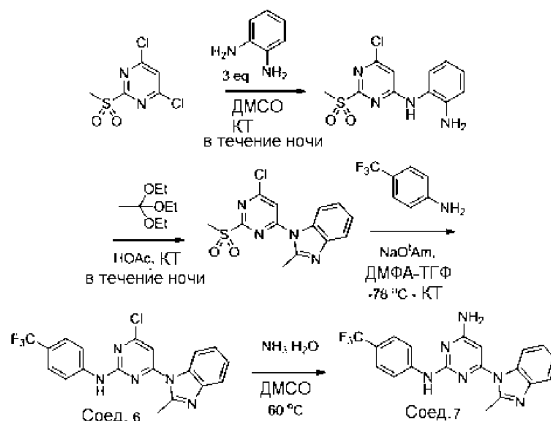
Следующие аббревиатуры, предоставленные для обозначения терминов, использованных в данном описании, очевидны для специалиста в данной области:

Аббревиатура	Значения
AcOH или HOAc	уксусная кислота
ACN или MeCN	ацетонитрил
AlMe ₃	триметилалюминий
APC	димер аллилпалладий (II) хлорида
Boc	трет-бутоксикарбонил
CsOAc	ацетат цезия
DCM или CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
DME	простой диметиловый эфир
DMFA	диметилформамид
DMA	диметилацетамид
DMAp	4-диметиламинопиридин
DMCO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол

ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ч, час, мин, с	час (ч или час), минута (мин), секунда (с)
iPrMgCl*LiCl	комплекс изопропилмагнийхлорида и хлорида лития
iPrOAc	изопропилацетат
K ₂ CO ₃	карбонат калия
K ₃ PO ₄	фосфат калия
KOtBu или t-BuOK	трет-бутоксид калия
ЖХ/МС, ЖХМС или ЖХ-МС	жидкостная хроматография масс-спектроскопия
MeOH	метанол
MeNH ₂ ·HCl	гидрохлорид метанамина
МС	масс-спектроскопия
т.пл.	точка плавления (показана в ° Цельсия)
MPS	пероксимоносльфат калия или OXONE®
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaHMDS	гексаметилдисилазид натрия
NaIO ₄	периодат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOtAm	трет-пентоксид натрия
NaOMe	метоксид натрия
NaOEt	этоксид натрия
NaOtBu	трет-бутоксид натрия
NCS	N-хлорсукцинимид
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
NIS	N-йодсукцинимид
NMP	N-метилпирролидон
ЯМР	ядерно-магнитный резонанс
PCl ₅	перхлорид фосфора или пентахлорид фосфора
PCy ₃	трициклогексилфосфин
[Pd]	палладий
Pd/C°	палладий на углеороде
Pd ₂ (dba) ₃ или Pddba ₃	трис (добензилиденацетон) дипалладий (0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] дихлорпалладий (II)
PdCl ₂ (ACN)	бис (ацетонитрил) дихлорпалладий (II)
PdCl ₂ (аллил)	димер хлораллилпалладия (II)
[Pd(OAc) ₂] ₃	палладий (II) ацетат
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис (трифенилфосфин) палладий
POCl ₃	оксихлорид фосфора
PPh ₃	трифенилфосфин
ф./кв.д.	фунтов на квадратный дюйм
Pt/C	платина на углеороде
PTSA	п-толуолсульфоновая кислота
Q-Phos или QPhos	1,2,3,4,5-пентафенил-1'- (ди-трет-бутилфосфино) ферроцен
КТ	комнатная температура
TBSO или OTBS	трет-бутилдиметилсилилокси
TCDI	1,1'-тиокарбонилдиимидазол
t-Bu	трет-бутил
TEA, NEt ₃ , Et ₃ N	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	трифторуксусный ангидрид
ТГФ	тетрагидрофуран
TsOH·H ₂ O	моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты
СЭЖХ	ультразэффективная жидкостная хроматография
Xphos или XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Пример 1. 4-Хлор-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-амин (соединение 6).

6-(2-Метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N2-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (соединение 7)



Стадия 1. К смеси 2-метилсульфонил-4,6-дихлорпиримидина (18 г, 75 ммоль), растворенного в ДМСО (200 мл), добавляли 1,2-диаминобензол (24,75 г, 225 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи до тех пор, пока ЖХ-МС не показывала полный расход исходных веществ. Полученную реакционную смесь выливали в смесь лед-вода и экстрагировали EtOAc. Сложноэфирный слой несколько раз промывали водой, затем насыщенным раствором соли и полученный остаток сушили, с получением коричневого порошка, содержащего остаточное количество 1,2-диаминобензольного исходного вещества (23,1 г).

Стадия 2. Коричневый порошок (11,5 г, 37,5 ммоль) растворяли в HOAc (50 мл), затем медленно добавляли триэтилортоацетат (8 мл, 50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи до полного завершения реакции, на что указывала ЖХ-МС. Полученную реакционную смесь фильтровали, и полученное твердое вещество промывали смесью 50% EtOAc/гексан, затем 100% гексаном, с получением чистого продукта в виде не совсем белого порошка (11,23 г, 93% для 2 стадий).

Стадия 3. Раствор не совсем белого порошка (6,44 г, 20 ммоль) в ДМФА (30 мл) охлаждали до -78 °C и добавляли 4-трифторметиланилин (2,5 мл, 20 ммоль), с последующим добавлением раствора NaO^tAm (1,4Н в ТГФ, 30 мл). Полученную реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Сложноэфирный слой три раза промывали водой, затем насыщенным раствором соли и концентрировали, с получением чистого продукта. Продукт промывали небольшим количеством EtOAc, с получением соединения 6 в виде не совсем белых кристаллов (6,68 г, 83%);

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (3H, д, J=8,6 Гц), 7,61 (3H, д, J=8,6 Гц), 7,35-7,29 (2H, м), 7,00 (1H, с), 2,77 (3H, с); МС m/z 404,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. В пробирке для работы под давлением соединение 6 (3г, 7,4 ммоль) растворяли в ДМСО (30 мл) и медленно добавляли NH₃·H₂O (10 мл). Пробирку закупоривали и нагревали до 50 °C в течение 1 дня до тех пор, пока ЖХ-МС не показывала завершение реакции. Полученную реакционную смесь выливали в смесь лед/вода и затем экстрагировали EtOAc. Сложноэфирный слой промывали водой, затем насыщенным раствором соли и концентрировали, с получением соединения 7 (2,85 г, 100%) в виде белого порошка;

¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ 8,90 (1H, ушир.с), 8,09 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,62 (2H, м), 7,58 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,24 (2H, м), 6,67 (2H, ушир.с), 6,35 (1H, с), 2,70 (3H, с); МС m/z 386,3 [M+H]⁺.

Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 1, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
8	4-хлор-N-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2-амин ¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7,83-7,75 (3H, м), 7,61 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,57 (1H, т, J=8,3 Гц), 7,36-7,31 (3H, м), 7,06 (1H, с), 2,79 (3H, с); МС m/z 422,3 [M+H] ⁺
13	N ² -[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин

	¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,16 (1H, ушир.с), 8,27 (1H, дд, J=14,4, 1,2 Гц), 7,65-7,61 (3H, м), 7,56 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,26-7,23 (2H, м), 6,83 (2H, ушир.с), 6,40 (1H, с), 2,71 (3H, с); МС m/z 403,3 [M+H] ⁺
14	N ² -[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,76 (1H, ушир.с), 8,15 (1H, дд, J=13,9, 2,4 Гц), 7,63 (2H, м), 7,50 (1H, м), 7,26-7,21 (4H, м), 6,68 (2H, ушир.с), 6,90 (1H, т, J=7,4 Гц), 6,33 (1H, с), 2,70 (3H, с); МС m/z 401,3 [M+H] ⁺
15	2-([6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-2-([4-(трифторметил)фенил]амино)пиримидин-4-ил]амино)этанол ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,93 (1H, ушир.с), 8,09 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,61 (4H, м), 7,22 (2H, м), 6,38 (1H, с), 3,82 (2H, м), 3,69 (2H, ушир.), 2,70 (3H, с); МС m/z 429,4 [M+H] ⁺
16	2-([2-([3-фтор-4-(трифторметил)фенил]амино)-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино)этанол ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,16 (1H, ушир.), 8,18 (1H, ушир.), 7,69 -7,57 (4H, м), 7,23 (2H, м), 7,13 (1H, ушир.), 6,42 (1H, с), 3,83 (2H, м), 3,69 (2H, ушир.), 2,70 (3H, с); МС m/z 447,4 [M+H] ⁺
17	2-([2-([4-(дифторметокси)-3-фторфенил]амино)-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино)этанол ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,83 (1H, ушир.), 8,08 (1H, ушир.д, J=12,9 Гц), 7,61 (2H, м), 7,55 (1H, ушир.д, J=7,8 Гц), 7,23 (3H, м), 6,90 (1H, т, J=7,4 Гц), 6,35 (1H, с), 3,82 (2H, м), 3,67 (2H, ушир.), 2,69 (3H, с); МС m/z 445,4 [M+H] ⁺
18	4-хлор-6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-амин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,73 (1H, ушир.с), 8,05 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,86 (1H, дд, J=10,9, 7,4 Гц), 7,72 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,56 (1H, дд, J=7,5, 5,7 Гц), 7,34 (1H, с), 2,80 (3H, с); МС m/z 440,3 [M+H] ⁺
19	4-хлор-6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-амин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,92 (1H, ушир.с), 8,03 (1H, д, J=14 Гц), 7,86 (1H, дд, J=10,7, 7,4 Гц), 7,71 (2H, м), 7,55 (1H, дд, J=10,7, 7,4 Гц), 7,39 (1H, с), 2,80 (3H, с); МС m/z 458,3 [M+H] ⁺
20	6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин МС m/z 421,0 [M+H] ⁺
21	2-([6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-2-([4-(трифторметил)фенил]амино)пиримидин-4-ил]амино)этанол ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,98 (1H, ушир.с), 8,07 (2H, л, J=8,5 Гц), 7,66 (1H, дл, J=10,8, 7,4 Гц), 7,61 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,50 (1H, дд, J=10,8, 7,5 Гц), 3,82 (2H, м), 3,69 (2H, ушир.м), 2,70 (3H, с); МС m/z 465,4 [M+H] ⁺
22	N ⁴ -гидрокси-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетонитрил-d ₃) δ 8,48 (1H, ушир.с), 8,22 (1H, с), 7,93 (2H, д, J=8,83 Гц), 7,64-7,73 (2H, м), 7,60 (2H, д, J=8,51 Гц), 7,26-7,34 (2H, м), 6,56 (1H, с), 2,74 (3H, с); МС m/z 401,1 [M+H] ⁺
23	6-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,72 (1H, с), 8,01 (2H, д, J=8,51 Гц), 7,63-7,70 (1H, м), 7,53-7,60 (3H, м), 7,22-7,30 (2H, м), 7,17 (2H, ушир.с), 6,19 (1H, с), 3,07 (2H, кв, J=7,36 Гц), 1,32 (3H, т, J=7,41 Гц); МС m/z 399,2 [M+H] ⁺

24	6-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,14 (1Н, ушир.с), 8,25 (1Н, д, J=14,6 Гц), 7,69 (1Н, дд, J=10,8, 7,4 Гц), 7,63-7,56 (2Н, м), 7,52 (1Н, дд, J=10,8, 7,4 Гц), 6,82 (2Н, ушир.с), 6,39 (1Н, с), 2,70 (3Н, с); МС m/z 438,4 [M+H] ⁺
28	[3-(6амино2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]метанол ¹ Н ЯМР (500 МГц, Метанол-d ₄) δ 4,95 (с, 2Н), 5,89 (с, 1Н), 6,96 (тд, J=6,90, 0,90 Гц, 1Н), 7,40-7,47 (м, 1Н), 7,55-7,66 (м, 6Н), 10,06 (д, J=6,94 Гц, 1Н); МС m/z 401,1 [M+H] ⁺
29	[3-(6амино2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-ил)-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]метанол ¹ Н ЯМР (500 МГц, Метанол-d ₄) δ 5,14 (с, 2Н), 5,89 (с, 1Н), 7,52-7,60 (м, 2Н), 7,61-7,68 (м, 3Н), 7,74 (ушир.с, 1Н), 7,77-7,85 (м, 1Н), 10,34 (д, J=2,84 Гц, 1Н); МС m/z 419,1 [M+H] ⁺
30	4-хлор-N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2-амин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,57 (1Н, ушир.с), 7,96 (1Н, дд, J=13,1, 2,6 Гц), 7,78 (1Н, м), 7,65 (1Н, м), 7,58 (1Н, м), 7,35 (1Н, т, J=8,9 Гц), 7,30 (2Н, м), 7,28 (1Н, с), 6,96 (1Н, т, J=73,6 Гц), 2,77 (3Н, с); МС m/z 420,3 [M+H] ⁺
31	6-(6-хлор-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 2,75 (с, 3Н), 6,17-6,27 (м, 1Н), 7,10-7,28 (м, 2Н), 7,53-7,63 (м, 2Н), 7,94-8,04 (м, 2Н), 8,16-8,24 (м, 1Н), 8,38-8,50 (м, 1Н), 9,75 (ушир.с, 1Н); МС m/z 420,1 [M+H] ⁺
32	6-(6-хлор-2-этил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 1,28-1,38 (м, 3Н), 3,06-3,15 (м, 2Н), 6,18-6,23 (м, 1Н), 7,13-7,29 (м, 2Н), 7,52-7,62 (м, 2Н), 7,94-8,02 (м, 2Н), 8,11-8,18 (м, 1Н), 8,41-8,48 (м, 1Н), 9,72-9,78 (м, 1Н); МС m/z 434,1 [M+H] ⁺
36	4-хлор-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиримидин-2-амин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,89 (1Н, ушир.с), 9,08 (1Н, д, J=2,4 Гц), 8,62 (1Н, дд, J=8,7, 2,2 Гц), 7,86 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,79 (1Н, м), 7,65 (1Н, м), 7,37 (1Н, с), 7,30 (2Н, м), 2,78 (3Н, с); МС m/z 405,3 [M+H] ⁺
37	6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8,81 (1Н, д, J=2,3 Гц), 8,40 (1Н, дд, J=8,5, 2,3 Гц), 7,74 (1Н, д, J=7,5 Гц), 7,62 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,54 (1Н, д, J=7,5 Гц), 7,32-7,24 (3Н, м), 6,16 (1Н, с), 5,13 (2Н, ушир.с), 2,75 (3Н, с); МС m/z 386,3 [M+H] ⁺
38	4-хлор-6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиримидин-2-амин ¹ Н ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 9,92 (1Н, ушир.с), 9,07 (1, д, J=2,3 Гц), 8,61 (1Н, дд, J=8,6, 2,3 Гц), 7,86 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,63 (2Н, м), 7,40 (1Н, с), 7,11 (1Н, м), 2,79 (3Н, с); МС m/z 423,3 [M+H] ⁺
39	6-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,13 (1Н, д, J=2,4 Гц), 9,10 (1Н, ушир.с), 8,60 (1Н, дд, J=8,5, 2,3 Гц), 7,71 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,65 (1Н, дд, J=8,9, 4,8 Гц), 7,33 (1Н, дд, J=9,4, 2,5 Гц), 7,04 (1Н, тд, J=9,4, 2,5 Гц), 6,79 (2Н, ушир.с), 6,39 (1Н, с), 2,70 (3Н, с); МС m/z 404,3 [M+H] ⁺

40	6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,14 (1H, c), 9,10 (1H, c), 8,60 (1H, дд, J=8,4, 1,7 Гц), 7,72 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,59 (1H, дд, J=8,7, 5 Гц), 7,44 (1H, дд, J=9,5, 2,5 Гц), 7,05 (1H, ддд, J=9,7, 8,8, 2,5 Гц), 2,69 (3H, c); MS m/z 404,3 [M+H] ⁺
43	6-(2-этил-5-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,13 (1H, д, J=2,4 Гц), 9,08 (1H, ушир.с), 8,59 (1H, дд, J=8,7, 2,4 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,60 (1H, дд, J=8,9, 4,7 Гц), 7,36 (1H, дд, J=9,4, 2,5 Гц), 7,05 (1H, тд, J=9,3, 2,5 Гц), 6,80 (1H, ушир.с). 6,38 (1H, c), 3,09 (2H, кв, J=7,4 Гц), 1,35 (3H, т, J=7,4 Гц); MS m/z 418,4 [M+H] ⁺
44	6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,14 (1H, д, J=2,4 Гц), 9,09 (1H, ушир.с), 7,71 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,62 (1H, дд, J=8,7, 5, Гц), 7,39 (1H, дд, J=9,4, 2,5 Гц), 7,05 (1H, м), 6,80 (2H, ушир.с), 6,38 (1H, c), 3,09 (2H, т, J=7,5 Гц), 1,35 (3H, т, J=7,5 Гц); MS m/z 418,4 [M+H] ⁺
61	6-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,96 (1H, ушир.с), 8,12 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,66 (1H, м), 7,57-7,55 (3H, м), 7,20 (2H, м), 6,72 (2H, ушир.), 6,45 (1H, c), 2,50 (1H, м), 1,26 (2H, м), 1,07 (2H, м); MS m/z 411,4 [M+H] ⁺
64	6-(2-циклопропил-5,6-дифтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,95 (1H, ушир.с), 8,10 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,69 (1H, дд, J=1,9, 7,5 Гц), 7,59 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,44 (1H, дд, J=10,9, 7,5 Гц), 6,71 (2H, ушир.), 6,47 (1H, c), 2,46 (1H, м), 1,25 (2H, м), 1,12 (2H, м); MS m/z 447,4 [M+H] ⁺
65	6-(2-этил-5,6-дифтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,90 (1H, ушир.с), 8,07 (2H, д, J=8,6 Гц), 8,07 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,61 (1H, дд, J=10,8, 7,4 Гц), 7,59 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,54 (1H, дд, J=10,8, 7,5 Гц), 6,70 (2H, ушир.), 6,33 (1H, c), 3,09 (2H, кв, J=7,5 Гц), 1,35 (3H, т, J=7,5 Гц); MS m/z 435,4 [M+H] ⁺
66	6-(2-циклопропил-5,6-дифтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,61 (1H, ушир.с), 7,91 (2H, д, J=9 Гц), 7,67 (1H, дд, J=10,9, 7,4 Гц), 7,43 (1H, дд, J=10,9, 7,4 Гц), 7,11 (2H, д, J=9 Гц), 6,88 (1H, т, J=75,2 Гц), 6,58 (2H, ушир.), 6,39 (1H, c), 2,46 (1H, м), 1,23 (2H, м), 1,12 (2H, м); MS m/z 445,4 [M+H] ⁺
76	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(2-этил-5,6-дифтор-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,59 (1H, ушир.с), 7,86 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,59 (1H, дд, J=10,9, 7,5 Гц), 7,53 (1H, дд, J=10,9, 7,5 Гц), 7,10 (2H, д, J=9,0 Гц), 6,88 (1H, т, J=74,8 Гц), 6,59 (2H, ушир.), 6,26 (1H, c), 3,08 (2H, кв, J=7,5 Гц), 1,34 (3H, т, J=7,5 Гц); MS m/z 433,4 [M+H] ⁺
77	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин

	¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,59 (1Н, ушир.с), 7,88 (2Н, д, J=9,1 Гц), 7,65 (1Н, дд, J=10,9, 7,4 Гц), 7,50 (1Н, дд, J=10,9, 7,4 Гц), 7,11 (2Н, д, J=9,1 Гц), 6,88 (1Н, т, J=74,8 Гц), 6,56 (2Н, ушир.), 6,27 (1Н, с), 2,68 (3Н, с); МС m/z 419,3 [M+H] ⁺
83	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,64 (1Н, ушир.с), 7,88 (2Н, д, J=9,1 Гц), 7,62 (2Н, м), 7,22 (2Н, м), 7,09 (2Н, д, J=9,1 Гц), 6,88 (1Н, т, J= 74,9 Гц), 6,61 (2Н, ушир.), 6,28 (1Н, с), 2,69 (3Н, с); МС m/z 383,3 [M+H] ⁺
84	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,53 (1Н, ушир.с), 7,89 (2Н, д, J=9,0 Гц), 7,63 (2Н, м), 7,57 (2Н, м), 7,23 (2Н, м), 7,09 (2Н, д, J=9,0 Гц), 6,88 (1Н, т, J= 74,8 Гц), 6,55 (2Н, ушир.), 6,26 (1Н, с), 3,09 (2Н, кв, J=7,5 Гц), 1,34 (3Н, т, J=7,5 Гц); МС m/z 397,4 [M+H] ⁺
85	6-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,58 (1Н, ушир.с), 7,94 (2Н, д, J=9 Гц), 7,63 (1Н, м), 7,53 (1Н, м), 7,20 (2Н, м), 7,10 (2Н, д, J=9 Гц), 6,89 (1Н, т, J=74,8 Гц), 6,57 (2Н, ушир.), 6,36 (1Н, с), 2,49 (1Н, м), 1,23 (2Н, м), 1,08 (2Н, м); МС m/z 409,3 [M+H] ⁺
95	6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,14 (1Н, д, J=2,2 Гц), 9,06 (1Н, ушир.с), 8,61 (8,7, 2,2 Гц), 7,71 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,64 (1Н, м), 7,59 (1Н, м), 7,24 (2Н, м), 6,77 (2Н, ушир.), 6,38 (1Н, с), 2,81 (3Н, с); МС m/z 400,4 [M+H] ⁺
100	6-(6-фтор-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,94 (1Н, ушир.с), 8,35 (1Н, дд, J=2,7, 1,7 Гц), 8,08 (2Н, д, J=8,6 Гц), 7,95 (1Н, дд, J=8,9, 2,7 Гц), 7,60 (2Н, д, J=8,6 Гц), 6,70 (2Н, ушир.), 6,39 (1Н, с), 2,77 (3Н, с); МС m/z 404,3 [M+H] ⁺
101	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(6-фтор-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,64 (1Н, ушир.с), 8,34 (1Н, дд, J=2,7, 1,7 Гц), 7,92 (1Н, дд, J=8,9, 2,7 Гц), 7,88 (2Н, д, J=8,5 Гц), 7,10 (2Н, д, J=8,5 Гц), 6,89 (1Н, т, J=74,8 Гц), 6,62 (2Н, ушир.), 6,32 (1Н, с), 2,76 (3Н, с); МС m/z 402,3 [M+H] ⁺
102	6-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,88 (1Н, ушир.с), 8,09 (2Н, д, J=8,6 Гц), 7,65 (1Н, дд, J=8,9, 4,7 Гц), 7,59 (2Н, д, J=8,6 Гц), 7,33 (1Н, дд, J=9,5, 2,5 Гц), 7,05 (1Н, м), 6,66 (2Н, ушир.), 6,34 (1Н, с), 2,80 (3Н, с); МС m/z 403,3 [M+H] ⁺
108	6-(6-фтор-2-метил-4-оксидо-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 10,13 (1Н, ушир.с), 8,36 (1Н, дд, J=2,7, 1,8 Гц), 8,10 (2Н, д, J=8,6 Гц), 7,93 (1Н, дд, J=8,6, 2,7 Гц), 7,70 (2Н, д, J=8,6 Гц), 7,62 (2Н, ушир.), 6,83 (1Н, с), 2,77 (3Н, с); МС m/z 420,3 [M+H] ⁺
123	6-[2-(метилсульфанил)-1Н-бензимидазол-1-ил]-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 2,73 (с, 3Н), 6,41 (с, 1Н), 6,66 (ушир.с, 2Н), 7,16-7,29 (м, 2Н), 7,55-7,63 (м, 3Н), 7,66-7,72 (м, 1Н), 8,15 (д, J=8,51 Гц, 2Н), 8,85 (с, 1Н); МС m/z 417,3 [M+H] ⁺

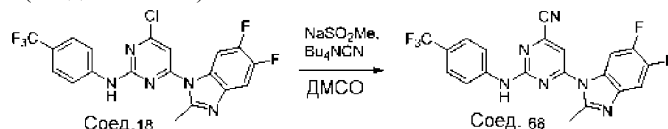
127	6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -(3-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин МС m/z 331 [M+H] ⁺
129	N ² -(4-метоксифенил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,09 (1H, c), 7,67 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,66-7,59 (2H, м), 7,30-7,26 (2H, м), 6,97 (2H, ушир.), 6,86 (2H, д, J=9,0 Гц), 6,10 (1H, c), 3,74 (3H, c), 2,69 (3H, c); т.пл. 149-150°C; МС m/z 347,1 [M+H] ⁺
130	N ² -(1,3-бензодиоксол-5-ил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,18 (1H, c), 7,67-7,56 (3H, м), 7,30-7,25 (2H, м), 7,13 (1H, дд, J=8,5, 2,1 Гц), 7,03 (2H, ушир.), 6,83 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,11 (1H, c), 5,98 (2H, c), 2,69 (3H, c); т.пл. 118-119°C; МС m/z 361,1 [M+H] ⁺
131	N ² -(4-бромфенил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,66 (1H, ушир.с), 7,84 (2H, д, J=9 Гц), 7,62 (2H, м), 7,39 (2H, д, J=9 Гц), 7,22 (2H, м), 6,61 (2H, ушир.), 6,29 (1H, c), 2,69 (3H, c); МС m/z 397,2 [M+H] ⁺
132	6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -(4-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,20 (1H, ушир.с), 8,17 (4H, м), 7,63 (2H, м), 7,25 (2H, м), 6,74 (2H, ушир.), 6,41 (1H, c), 2,71 (3H, c); МС m/z 362,3 [M+H] ⁺
144	N ² -[4-(диметиламино)фенил]-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,12 (1H, ушир.с), 7,62-7,58 (4H, м), 7,23-7,19 (2H, м), 6,71 (2H, ушир.д, J=8,4 Гц), 6,31 (2H, ушир.), 6,17 (1H, c), 2,91 (6H, c), 2,68 (3H, c); МС m/z 360,4 [M+H] ⁺
145	4-([4-амино-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2-ил]амино)бензонитрил ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,04 (1H, ушир.с), 8,11 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,65-7,61 (4H, м), 7,24 (2H, м), 6,74 (2H, ушир.), 6,37 (1H, c), 2,69 (3H, c); МС m/z 342,3 [M+H] ⁺
146	6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(триформетокси)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,71 (1H, ушир.с), 7,97 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,62 (2H, м), 7,25-7,21 (4H, м), 6,61 (2H, ушир.), 6,30 (1H, c), 2,69 (3H, c); МС m/z 401,3 [M+H] ⁺
147	N ² -(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,74 (1H, ушир.с), 8,19 (1H, c), 7,62 (2H, м), 7,40 (1H, дд, J=9, 2,3 Гц), 7,23 (2H, м), 7,15 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,67 (2H, ушир.), 6,29 (1H, c), 2,68 (3H, c); МС m/z 397,3 [M+H] ⁺
148	N ² -(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,30 (1H, c), 7,87 (1H, ушир.д, J=14,2 Гц), 7,67-7,60 (2H, м), 7,42 (1H, дд, J=8,9, 2,5, 1,2 Гц), 7,31-7,25 (2H, м), 7,09 (1H, д, J=18,8 Гц), 7,08 (2H, ушир.с), 6,14 (1H, c), 3,82 (3H, c), 2,70 (3H, c); т.пл. 186-187°C; МС m/z 365,2 [M+H] ⁺
149	N ² -(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,27 (1H, c), 7,95 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,66-7,61 (3H, м), 7,30-7,26 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,05 (2H, ушир.), 6,15 (1H, c), 3,83 (3H, c), 2,70 (3H, c); т.пл. 113-114°C; МС m/z 379,2 [M+H] ⁺

150	N^2-(4-хлорфенил)-6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,46 (1H, c), 7,85 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,71-7,67 (1H, м), 7,59-7,55 (1H, м), 7,30 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,29-7,26 (2H, м), 7,12 (2H, ушир.с), 6,16 (1H, c), 3,08 (2H, кв, J=7,5 Гц), 1,34 (3H, т, J=7,5 Гц); т.пл. 172-173°C; МС m/z 365,2 [M+H]⁺
151	6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N^2-(4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,09 (1H, c), 7,70-7,66 (3H, м), 7,59-7,55 (1H, м), 7,30-7,26 (2H, м), 6,99 (2H, ушир.с), 6,86 (2H, д, J=9,0 Гц), 6,09 (1H, c), 3,74 (3H, c), 3,08 (2H, кв, J=7,5 Гц), 1,33 (3H, т, J=7,5 Гц); т.пл. 144-145°C; МС m/z 361,2 [M+H]⁺
152	6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N^2-(2-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,41 (1H, c), 7,67-7,63 (1H, м), 7,58-7,54 (1H, м), 7,50 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,28-7,24 (2H, м), 7,22 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,18 (1H, т, J=7,5 Гц), 7,06 (1H, тд, J=7,5, 1,0 Гц), 6,92 (2H, ушир.с), 6,07 (1H, c), 3,00 (2H, кв, J=7,5 Гц), 2,27 (3H, c), 1,27 (3H, т, J=7,5 Гц); т.пл. 119-120°C; МС m/z 344,9 [M+H]⁺
153	6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N^2-(4-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,18 (1H, c), 7,71-7,67 (1H, м), 7,67 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,59-7,55 (1H, м), 7,30-7,26 (2H, м), 7,07 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,02 (2H, ушир.с), 6,11 (1H, c), 3,09 (2H, кв, J=7,5 Гц), 2,27 (3H, c), 1,34 (3H, т, J=7,5 Гц); т.пл. 159-160°C; МС m/z 345,2 [M+H]⁺
154	N^2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,17 (1H, c), 7,70-7,67 (1H, м), 7,60-7,56 (2H, м), 7,30-7,26 (2H, м), 7,13 (1H, дд, J=8,4, 2,1 Гц), 7,05 (2H, ушир.с), 6,82 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,10 (1H, c), 5,98 (2H, c), 3,08 (2H, кв, J=7,5 Гц), 1,34 (3H, т, J=7,5 Гц); т.пл. 119-121°C; МС m/z 375,2 [M+H]⁺
155	6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N^2-(3-фтор-4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,30 (1H, c), 7,87 (1H, д, J=14,0 Гц), 7,71-7,67 (1H, м), 7,60-7,56 (1H, м), 7,41 (1H, ддд, J=9,0, 2,5, 1,5 Гц), 7,31-7,27 (2H, м), 7,09 (2H, ушир.с), 7,08 (1H, т, J=9,5 Гц), 6,12 (1H, c), 3,81 (3H, c), 3,08 (2H, кв, J=7,5 Гц), 1,34 (3H, т, J=7,5 Гц); т.пл. 104-106°C; МС m/z 379,2 [M+H]⁺
156	N^2-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,26 (1H, c), 7,94 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,72-7,68 (1H, м), 7,64 (1H, дд, J=8,9, 2,2 Гц), 7,61-7,57 (1H, м), 7,32-7,27 (2H, м), 7,07 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,06 (2H, ушир.с), 6,13 (1H, c), 3,83 (3H, c), 3,09 (2H, кв, J=7,5 Гц), 1,35 (3H, т, J=7,5 Гц); т.пл. 100-103°C; МС m/z 395,2 [M+H]⁺
157	N^2-(6-метоксипиридин-3-ил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,22 (1H, c), 8,60 (1H, ушир.с), 8,03 (1H, дд, J=8,9, 2,7 Гц), 7,68-7,61 (2H, м), 7,32-7,28 (2H, м), 7,07 (2H, ушир.с), 6,78 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,13 (1H, c), 3,84 (3H, c), 2,68 (3H, c); т.пл. 104-106°C; МС m/z 348,2 [M+H]⁺
177	N^2-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин

	¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,67 (1H, ушир.с), 7,88 (2H, д, J=9 Гц), 7,62 (2H, м), 7,25 (2H, д, J=9 Гц), 7,22 (2H, м), 6,62 (2H, ушир.), 6,29 (1H, с), 2,69 (3H, с); МС m/z 351,3 [M+H] ⁺
179	N ² -(4-хлор-3-фторфенил)-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,85 (1H, ушир.с), 8,18 (1H, дд, J=12,7, 2,5 Гц), 7,64-7,60 (2H, м), 7,51 (1H, м), 7,34 (1H, т, J=8,7 Гц), 7,23 (2H, м), 6,72 (2H, ушир.), 6,33 (1H, с), 2,69 (3H, с); МС m/z 369,3 [M+H] ⁺
180	6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -(4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 2,67 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 6,20 (с, 1H), 6,45 (ушир.с, 2H), 6,82-6,89 (м, 2H), 7,49 (дд, J=10,72, 7,57 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=11,03, 7,25 Гц, 1H), 7,67-7,73 (м, 2H), 8,29 (ушир.с, 1H); МС m/z 383,3 [M+H] ⁺
181	6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -(4-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 2,27 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 6,23 (с, 1H), 6,49 (ушир.с, 2H), 7,08 (д, J=8,20 Гц, 2H), 7,50 (дд, J=10,72, 7,57 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=11,03, 7,25 Гц, 1H), 7,68-7,73 (м, 2H), 8,38 (ушир.с, 1H); МС m/z 366,9 [M+H] ⁺
182	N ² -(4-хлорфенил)-6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 2,68 (с, 3H), 6,28 (с, 1H), 6,60 (ушир.с, 2H), 7,25-7,30 (м, 2H), 7,50 (дд, J=10,88, 7,41 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=10,72, 7,25 Гц, 1H), 7,86-7,93 (м, 2H), 8,65 (ушир.с, 1H); МС m/z 387,2 [M+H] ⁺
183	N ² -(4-метилфенил)-6-(2,5,6-триметил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,15 (1H, ушир.с), 7,67 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,41 (2H, с), 7,07 (2H, д, J=8,4 Гц), 6,98 (2H, ушир.с), 6,09 (1H, с), 3,37 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,35 (3H, с), 2,34 (3H, с); т.пл. 111-112°C; МС m/z 359,1 [M+H] ⁺
184	N ² -(4-хлорфенил)-6-(2,5,6-триметил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,44 (1H, с), 7,85 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,41 (1H, с), 7,40 (1H, с), 7,31 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,08 (2H, ушир.с), 6,14 (1H, с), 2,65 (3H, с), 2,35 (3H, с), 2,34 (3H, с); т.пл. 111-112°C; МС m/z 379,1 [M+H] ⁺
185	N ² -(4-метоксифенил)-6-(2,5,6-триметил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,06 (1H, с), 7,66 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,40 (2H, с), 6,94 (2H, ушир.с), 6,86 (2H, д, J=8,9 Гц), 6,07 (1H, с), 3,74 (3H, с), 2,64 (3H, с), 2,34 (3H, с), 2,33 (3H, с); т.пл. 113-114°C; МС m/z 375,4 [M+H] ⁺
186	N ² -(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(2,5,6-триметил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,28 (1H, с), 7,88 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,42 (1H, дд, J=2,4, 1,3 Гц), 7,41 (2H, с), 7,08 (1H, т, J=9,4 Гц), 7,04 (2H, ушир.с), 6,11 (1H, с), 3,82 (3H, с), 2,65 (3H, с), 2,35 (3H, с), 2,33 (3H, с); т.пл. 120-121°C; МС m/z 393,4 [M+H] ⁺
187	N ² -(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(2,5,6-триметил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,25 (1H, с), 7,96 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,65 (1H, дд, J=9,0, 2,4 Гц), 7,41 (2H, с), 7,07 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,02 (2H, ушир.с), 6,12 (1H, с), 3,83 (3H, с), 2,66 (3H, с), 2,35 (3H, с), 2,34 (3H, с); т.пл. 129-131°C; МС m/z 409,3 [M+H] ⁺

188	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(2,5,6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,36 (1Н, с), 7,84 (2Н, д, J=9,0 Гц), 7,413 (1Н, с), 7,412 (1Н, с), 7,14 (1Н, т, J=7,4,6 Гц), 7,10 (2Н, д, J=9,0 Гц), 7,04 (2Н, ушир.с), 6,13 (1Н, с), 2,66 (3Н, с), 2,35 (3Н, с), 2,34 (3Н, с); т.пл. 89-91°C; МС m/z 411,1 [M+H] ⁺
191	N ² -(4-хлорфенил)-6-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,63 (1Н, ушир.с), 7,87 (2Н, д, J=9 Гц), 7,63 (8,9, 4,8 Гц), 7,32 (1Н, дд, J=9,2, 2,5 Гц), 7,26 (2Н, 9 Гц), 7,03 (1Н, тд, J=9,2, 2,5 Гц), 6,60 (2Н, ушир.), 6,28 (1Н, с), 5,61 (1Н, с), 2,69 (3Н, с); МС m/z 369,3 [M+H] ⁺
192	N ² -(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,81 (1Н, ушир.с), 8,18 (1Н, дд, J=12,7, 2,3 Гц), 7,64 (1Н, дд, J=8,8, 4,8 Гц), 7,51 (1Н, дд, J=8,8, 1,5 Гц), 7,38-7,31 (2Н, м), 7,04 (1Н, тд, J=9,2, 2,5 Гц), 6,71 (2Н, ушир.), 6,32 (1Н, с), 5,62 (1Н, с), 2,69 (3Н, с); МС m/z 387,3 [M+H] ⁺
193	N ² -(3-хлорфенил)-6-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин МС m/z 387,1 [M+H] ⁺
194	6-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -(4-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамин МС m/z 398,2 [M+H] ⁺
195	6-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -(3-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин МС m/z 367,3 [M+H] ⁺
196	6-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -(3-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин МС m/z 383,3 [M+H] ⁺

Пример 2. 6-(5,6-Дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-карбонитрил (соединение 68)



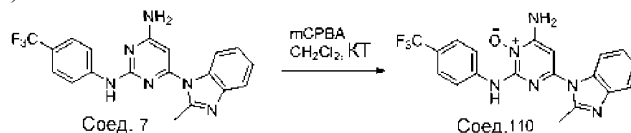
Смесь соединения 18 (44 мг, 0,1 ммоль), NaSO₂Me (10 мг, 0,1 ммоль) и Bu₄NCN (30 мг, 0,11 ммоль) в ДМСО (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Последующая водная обработка с помощью флэш-хроматографии давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (36 мг) с 84% выходом.

¹Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ 9,89 (1Н, ушир.с), 8,03 (2Н, д, J=8,6 Гц), 7,94 (1Н, дд, J=10,9, 7,4 Гц), 7,79 (1Н, с), 7,73 (2Н, д, J=8,6 Гц), 7,56 (1Н, дд, J=10,6, 7,5 Гц), 2,84 (3Н, с); МС m/z 431,4 [M+H]⁺.

Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 2, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
67	6-(2-циклопропил-5,6-дифтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-карбонитрил ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,92 (1Н, ушир.с), 8,07 (2Н, д, J=8,6 Гц), 7,95 (1Н, дд, J=10,7, 7,5 Гц), 7,90 (1Н, с), 7,75 (2Н, д, J=8,6 Гц), 7,52 (1Н, дд, J=10,6, 7,5 Гц), 2,54 (1Н, м), 1,32 (2Н, м), 1,22 (2Н, м); МС m/z 457,4 [M+H] ⁺

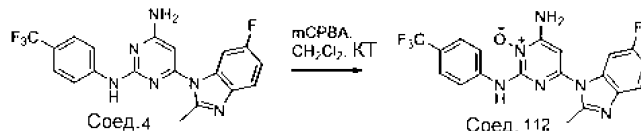
Пример 3. 3-Оксид 6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина (соединение 110)



Смесь соединения 7 (153 мг, 0,4 ммоль) и mCPBA (70% чистота, 123 мг, 0,5 ммоль) суспендировали в CH_2Cl_2 (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. Полученную реакционную смесь разбавляли EtOAc и последовательно промывали 1N NaOH, затем водой и насыщенным раствором соли. Сложноэфирный слой концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали с использованием короткой колонки с силикагелем при элюировании EtOAc, затем 0-10% MeOH/EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого порошка (127 мг, 79% выход).

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 10,21 (1H, ушир.с), 8,12 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,68 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,63 (3H, м), 7,24 (2H, м), 6,77 (1H, с), 2,70 (3H, с); МС m/z 401,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

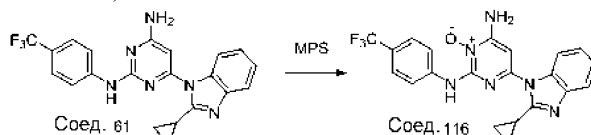
Пример 4. 3-Оксид 6-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N2-[4-(трифторметил)фенил] пиридин-2,4-диамина (соединение 112)



Смесь соединения 4 (168 мг, 0,4 ммоль) и mCPBA (123 мг, 70% чистота, 0,5 ммоль) перемешивали в CH_2Cl_2 (3 мл) при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли mCPBA (60 мг), и полученную смесь перемешивали в течение 1 дня. Полученную реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1N NaOH, затем водой и насыщенным раствором соли. Сложноэфирный слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого порошка (126 мг, 75% выход).

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 10,22 (1H, ушир.с), 8,10 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,72 (2H, ушир.), 7,66 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,59 (1H, дд, $J=8,7$, 5 Гц), 7,43 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,05 (1H, м), 6,77 (1H, с), 2,68 (3H, с); МС m/z 419,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5. 3-Оксид 6-(2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N2-[4-(трифторметил)фенил] пиридин-2,4-диамина (соединение 116)



К раствору соединения 61 (41 мг, 0,1 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли раствор MPS (123 мг, 0,2 ммоль) в воде (1 мл). Мгновенно образовывался белый осадок. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи до тех пор, пока ЖХ-МС не показывала завершение реакции. Полученную реакционную смесь разбавляли EtOAc, затем промывали NaHCO_3 и насыщенным раствором соли. Сложноэфирный слой сушили, с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (42 мг, 98% выход).

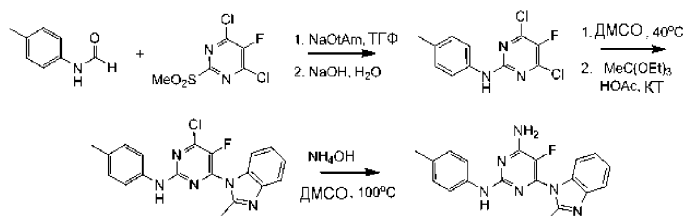
^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 10,18 (1H, ушир.с), 8,17 (2H, д, $J=7,9$ Гц), 7,67-7,63 (4H, м), 7,56 (1H, м), 7,22 (2H, м), 6,85 (1H, с), 2,46 (1H, м), 1,27 (2H, м), 1,07 (2H, м); МС m/z 427,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Дополнительные соединения, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 5, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
115	3-оксид N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил) пиридин-2,4-диамина ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 9,93 (1H, ушир.с), 7,87 (2H, д, $J=9$ Гц), 7,65 (1H, дд, $J=10,7$, 7,4 Гц), 7,60 (2H, ушир.), 7,51 (1H, дд, $J=10,7$, 7,4 Гц), 7,18 (2H, д, $J=9$ Гц), 6,93 (1H, т, $J=74,4$ Гц), 6,71 (1H, с), 2,67 (3H, с); МС m/z 435,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
118	3-оксид 6-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил] пиридин-2,4-диамина ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 10,04 (1H, ушир.с), 7,99 (2H, д, $J=8,51$ Гц), 7,45-7,60 (6H, м), 7,11-7,18 (2H, м), 6,64 (1H, с), 2,98 (2H, кв, $J=7,46$ Гц), 1,24 (3H, т, $J=7,41$ Гц); МС m/z 415,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

119	3-оксид 6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 10,3 (1H, ушир.с), 8,10 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,79 (2H, ушир.), 7,67 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,63 (1H, дд, J=8,8, 4,9 Гц), 7,42 (1H, д, J=9,3, 2,5 Гц), 7,05 (2H, м), 6,78 (1H, с), 3,06 (2H, кв, J=7,5 Гц), 1,34 (3H, т, J=7,5 Гц); МС m/z 433,4 [M+H] ⁺
199	3-оксид 6-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 10,13 (1H, ушир.с), 8,11 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,70 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,66 (1H, дд, J=8,9, 4,8 Гц), 7,59 (2H, ушир.), 7,35 (1H, дд, J=9,4, 7,5 Гц), 7,07 (1H, тд, J=9,3, 7,5 Гц), 6,78 (1H, с), 2,71 (3H, с); МС m/z 419,3 [M+H] ⁺

Пример 6. 5-Фтор-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(4-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин (соединение 178)



Стадия 1. К смеси N-п-толилформамида (270 мг, 2,0 ммоль) и 4,6-дихлор-5-фтор-2-(метилсульфонил)пиримидина (490 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 0°C медленно добавляли NaOtAm (2,5М ТГФ раствор, 0,88 мл). Спустя 30 мин, добавляли водный 2М раствор NaOH (1 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь разбавляли EtOAc (80 мл), промывали водой, и органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, с получением 4,6-дихлор-5-фтор-N-п-толилпиримидин-2-амина в виде не совсем белого твердого вещества (204 мг, 38%).

Стадия 2. Смесь 4,6-дихлор-5-фтор-N-п-толилпиримидин-2-амина (60 мг, 0,2 ммоль) и фенилендиамина (86 мг, 0,8 ммоль) в ДМСО (1 мл) нагревали до 40°C в течение 20 ч. К полученной смеси добавляли воду (10 мл). Образовавшийся в результате осадок отфильтровывали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. К неочищенному веществу в уксусной кислоте (0,5 мл) добавляли триэтилортоацетат (0,5 мл). Полученную смесь нагревали до 40°C в течение 24 ч. К полученной смеси добавляли воду (10 мл), с получением неочищенного 4-хлор-5-фтор-6-(2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-п-толилпиримидин-2-амина. Неочищенный продукт отфильтровывали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

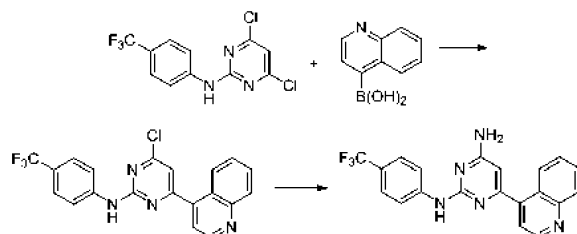
Стадия 3. К смеси неочищенного вещества в ДМСО (1 мл) добавляли раствор NH₄OH (0,3 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 24 ч, затем в полученную смесь добавляли воду (10 мл). Образовавшийся в результате осадок отфильтровывали, затем промывали водой и сушили в атмосфере азота, с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (55 мг, 79%).

¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ 8,33 (1H, с), 7,62-7,70 (3H, м), 7,39-7,45 (1H, м), 7,23-7,30 (2H, м), 7,08 (2H, д, J=8,20 Гц) 6,83 (2H, ушир.с), 2,63 (3H, с), 2,27 (3H, с); МС m/z 349,2 [M+H]⁺.

Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 6, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
56	5-фтор-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

	¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,88 (1H, с), 8,03 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,60-7,67 (1H, м), 7,57 (2H, д, J=8,83 Гц) 7,38-7,45 (1H, м), 7,22-7,29 (2H, м), 7,02 (2H, уш.с), 2,62 (3H, с); МС m/z 403,1 [M+H] ⁺
57	6-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,75 (1H, с), 7,89 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,51-7,57 (1H, м), 7,44 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,24-7,30 (1H, м), 7,09-7,17 (2H, м), 6,90 (2H, уш.с), 2,86 (2H, кв, J=7,46 Гц) 1,23 (3H, т, J=7,41 Гц); МС m/z 417,2 [M+H] ⁺
58	5-фтор-6-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,77 (1H, с), 7,89 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,45 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,30-7,35 (1H, м), 7,24 (1H, дд, J=9,46, 2,21 Гц) 6,88-6,98 (3H, м), 2,50 (3H, д, J=1,26 Гц); МС m/z 421,2 [M+H] ⁺
59	6-(2-этил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,76 (1H, с), 7,89 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,45 (2H, д, J=8,83 Гц) 7,23-7,33 (2H, м), 6,88-6,98 (3H, м), 2,86 (2H, кв, J=7,57 Гц) 1,23 (3H, т, J=7,41 Гц); МС m/z 434,2 [M+H] ⁺
62	5-фтор-6-(2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,59 (1H, дд, J=4,73, 1,58 Гц) 8,19 (1H, с), 7,99 (2H, д, J=8,83 Гц) 7,90-7,94 (1H, м), 7,71 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,39 (1H, дд, J=7,88, 4,73 Гц) 6,29 (2H, уш.с), 2,82 (3H, с); МС m/z 404,2 [M+H] ⁺
94	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,59 (1H, с), 7,83-7,87 (2H, м), 7,62-7,68 (1H, м), 7,41-7,46 (1H, м), 7,24-7,31 (2H, м), 7,08-7,13 (2H, м), 6,73-7,05 (3H, м), 2,63 (3H, с); МС m/z 401,2 [M+H] ⁺
176	5-фтор-N ² -(4-метоксифенил)-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,13 (1H, с), 7,46-7,55 (3H, м), 7,27 (1H, дт, J=6,86, 2,40 Гц) 7,08-7,14 (2H, м), 6,62-6,72 (4H, м), 3,61 (3H, с), 2,48 (3H, с); МС m/z 366,2 [M+H] ⁺

Пример 7. 6-(Хинолин-4-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (соединение 25)

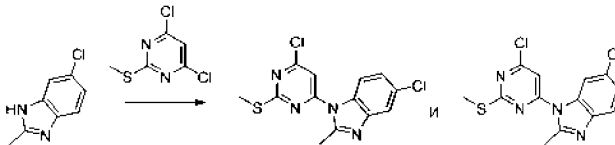
Стадия 1. Смесь 4,6-дихлор-N-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин (60 мг, 0,2 ммоль), хинолин-4-илбороновой кислоты (52 мг, 0,3 ммоль), Pd(PPh₃)₄ и K₂CO₃ в диоксане (1 мл) и воды (0,2 мл) нагревали до 100°C в течение 30 мин. Полученную в результате неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией, с получением 4-хлор-6-(хинолин-4-ил)-N-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин (34 мг, 42%).

Стадия 2. К смеси 4-хлор-6-(хинолин-4-ил)-N-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин (34 мг, 0,08 ммоль) в CH₃CN (0,5 мл) добавляли раствор NH₄OH (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при 100°C, затем в полученную смесь добавляли воду (5 мл). Образовавшийся в результате

осадок отфильтровывали, затем промывали водой и сушили в атмосфере азота, с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (22 мг, 73%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,66 (1H, с), 9,01 (1H, д, $J=4,10$ Гц) 8,28 (1H, дд, $J=8,51$, 0,95 Гц) 8,12 (1H, д, $J=7,57$ Гц) 8,04 (2H, д, $J=8,51$ Гц) 7,83 (1H, дд, $J=8,43$, 6,86, 1,42 Гц) 7,60-7,68 (2H, м), 7,53 (2H, д, $J=8,51$ Гц) 7,01 (2H, ушир.с), 6,29 (1H, с); МС m/z 382,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 8. 6-(6-Хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N2-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (соединение 45)



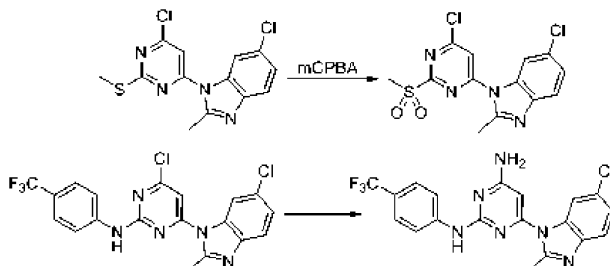
Стадия 1. К раствору 6-хлор-2-метил-1Н-бензо[d]имидазола (612 мг, 3,67 ммоль) в сухом ДМФА (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,4 г, 7,35 ммоль). Полученную реакционную смесь охлаждали до 0°C и одной порцией добавляли 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидин (1,43 г, 7,35 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 14 ч до тех пор, пока СЭЖХ не показывала полный расход исходных веществ. Реакцию гасили водой, и образовавшийся в результате осадок отфильтровывали и очищали хроматографией на силикагеле, с получением двух изомеров, имеющих региохимию, определенную NOESY анализом:

5-хлор-1-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол (312 мг, 26%);

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,74 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=8,7$, 2,0 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,60 (с, 3H); МС m/z 325,1, 327,1 $[\text{M}+\text{H}]$;

6-хлор-1-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол (388 мг, 32%), оба в виде светло-желтых твердых веществ;

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=8,5$, 2,2 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,59-2,62 (м, 3H); МС m/z 325,1, 327,1 $[\text{M}+\text{H}]$.



Стадия 2. Смесь 6-хлор-1-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазола (130 мг, 0,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) охлаждали до 0°C и добавляли mCPBA (230 мг, 0,8 ммоль, 70% чистота). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C , затем нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Реакцию гасили водным раствором NaHCO_3 , органическую часть отделяли, затем сушили и концентрировали, с получением неочищенного 6-хлор-1-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазола (61 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3. Смесь 6-хлор-1-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазола (61 мг, 0,17 ммоль) и 4-трифторметоксианилина (33 мг, 0,2 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) охлаждали до -78°C , затем добавляли NaOAm (2,5M) в ТГФ (0,15 мл, 0,37 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C , затем гасили водой и три раза экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, с получением 4-хлор-6-(6-хлор-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин (46 мг, 77%) в виде желтоватого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 9,97 (ушир.с, 1H), 8,31 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,12 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,88 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (дд, $J=8,5$, 1,9 Гц, 1H), 3,04 (с, 3H); МС m/z 439,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 4. К смеси 4-хлор-6-(6-хлор-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин (46 мг, 0,11 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли насыщенный водный раствор NH_4OH (2 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в герметичной пробирке в течение 16 ч до тех пор, пока СЭЖХ не показывала полный расход исходных веществ. Неочищенный продукт осаждали добавлением воды (пятикратный объем реакционной смеси), затем фильтровали и очищали хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (15 мг, 34%).

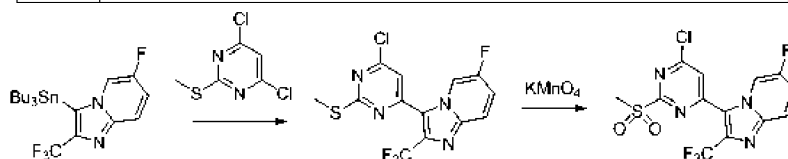
^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,77 (ушир.с, 1H), 7,96 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,37-

7,51 (м, 3Н), 7,13 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1Н), 6,54 (ушир.с, 2Н), 6,22 (с, 1Н), 2,57 (с, 3Н); МС m/z 419 [M+H]⁺.

Дополнительные соединения формулы (I) или их форму, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 8, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
46	6-(6-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-ол ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,58 (ушир.с, 1Н), 7,86 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,63 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,14 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1Н), 6,09 (с, 1Н), 3,81 (ушир.с, 1Н), 2,59 (с, 3Н); МС m/z 420 [M+H] ⁺
47	6-(5-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,77 (с, 1Н), 7,96 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,12 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1Н), 6,56 (ушир.с, 2Н), 6,21 (с, 1Н), 2,57 (с, 3Н); МС m/z 419 [M+H] ⁺
86	6-(5-хлор-2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,93 (ушир.с, 1Н), 8,14 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,57 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,23 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1Н), 6,72 (ушир.с, 2Н), 6,46 (с, 1Н), 2,50 (с, 1Н), 1,23-1,33 (м, 2Н), 1,11-1,17 (м, 2Н); МС m/z 445 [M+H] ⁺
87	6-(6-хлор-2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,82 (с, 1Н), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,59 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,40 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,10 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1Н), 6,58 (ушир.с, 2Н), 6,33 (с, 1Н), 2,22-2,44 (м, 1Н), 1,07-1,17 (м, 2Н), 0,92-1,03 (м, 2Н); МС m/z 445 [M+H] ⁺
92	6-(5-хлор-2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,59 (ушир.с, 1Н), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,56 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,22 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1Н), 7,12 (д, J=9,1 Гц, 2Н), 6,90 (т, J=74,7 Гц, 1Н), 6,61 (ушир.с, 2Н), 6,38 (с, 1Н), 2,49 (ддкв, J=8,2, 4,7, 3,4 Гц, 1Н), 1,26 (ддт, J=4,7, 3,4, 3,2 Гц, 2Н), 1,13 (ддт, J=8,2, 3,4, 3,2 Гц, 2Н); МС m/z 443 [M+H] ⁺
93	6-(6-хлор-2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ Н ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,49 (ушир.с, 1Н), 7,77-7,85 (м, 2Н), 7,59 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,40 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,11 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1Н), 6,99 (д, J=9,1 Гц, 2Н), 6,77 (т, J=74,7 Гц, 1Н), 6,46 (ушир.с, 2Н), 6,27 (с, 1Н), 2,29-2,40 (м, 1Н), 1,10-1,15 (м, 2Н), 1,00 (ддт, J=8,2, 3,4, 3,3 Гц, 2Н); МС m/z 443 [M+H] ⁺
96	6-(5-хлор-2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

	^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,90 (ушир.с, 1H), 8,10 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,57–7,65 (м, 3H), 7,27 (дд, $J=8,7$, 2,0 Гц, 1H), 6,72 (ушир.с, 2H), 6,35 (с, 1H), 3,13 (кв, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,37 (т, $J=7,4$ Гц, 3H); МС m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$
97	6-(6-хлор-2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,92 (с, 1H), 8,11 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,28 (дд, $J=8,5$, 2,2 Гц, 1H), 6,73 (ушир.с, 2H), 6,36 (с, 1H), 3,12 (кв, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,37 (т, $J=7,4$ Гц, 3H); МС m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$

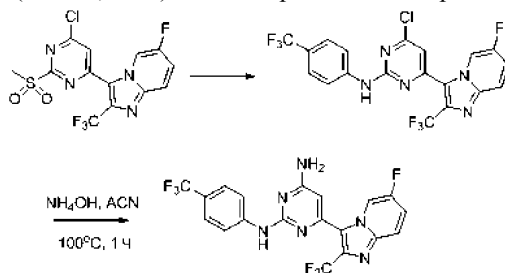


Пример 9. 6-[6-Фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (соединение 50).

Стадия 1. Смесь 6-фтор-3-(трибутилстаннил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (322 мг, 0,65 ммоль), 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидина (253 мг, 1,3 ммоль), 1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена (43 мг, 0,06 ммоль) и бис(ацетонитрил)дихлорпалладия(II) (22 мг, 0,06 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали тремя циклами, продувая N_2 (N_2 удаляли с использованием вакуума). Полученную смесь затем нагревали до 100°C в течение 30 мин. Полученный раствор охлаждали, фильтровали через целит, затем промывали EtOAc (3×5 мл) и концентрировали. Остаточное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, с получением 3-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (137 мг, 58% выход) в виде желтоватого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 9,29 (дд, $J=5,0$, 2,5, 0,9 Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=10,1$, 5,0, 0,8 Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=10,0$, 7,8, 2,5 Гц, 1H), 7,54 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 2,67 (с, 3H); МС m/z 363,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 2. К раствору 3-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (137 мг, 0,377 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли KMnO_4 (89 мг, 0,566 ммоль) и 4Н H_2SO_4 (1 мл, 2 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, затем гасили насыщенным водным раствором NaHSO_3 , нейтрализовали KOAc до около pH 7 и три раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические части сушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали, с получением 3-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (121 мг, 82%) в виде коричневого твердого вещества.



Стадия 3. Смесь 3-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (61 мг, 0,154 ммоль) и 4-трифторметоксианилина (30 мг, 0,185 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) охлаждали до 0°C, затем добавляли NaOAm (2,5M) в ТГФ (0,14 мл, 0,34 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем гасили водой и три раза экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, с получением 4-хлор-6-(6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин (41 мг, 56%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 9,76 (ушир.с, 1H), 9,41 (дд, $J=5,0$, 2,4 Гц, 1H), 8,07 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,91 (дд, $J=10,1$, 5,0, 0,8 Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,69 (дд, $J=10,0$, 7,8, 2,5 Гц, 1H), 7,29 (д, $J=0,9$ Гц, 1H); МС m/z 476,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

Стадия 4. К смеси 4-хлор-6-(6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(4-(трифтор-

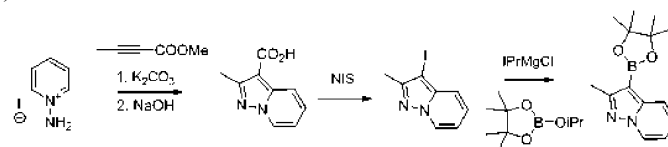
метил)фенил)пиримидин-2-амин (41 мг, 0,09 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли водный насыщенный раствор NH_4OH (2 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в герметичной пробирке в течение 5 ч до тех пор, пока СЭЖХ не показывала полный расход исходных веществ. Полученный в результате неочищенный продукт осаждали добавлением воды (пятикратный объем реакционной смеси), затем фильтровали и сушили, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг, 51%).

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 9,30 (ддд, $J=5,4, 2,5, 0,9$ Гц, 1H), 8,92 (ушир.с, 1H), 8,10 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,82 (ддд, $J=10,1, 5,4, 0,9$ Гц, 1H), 7,48-7,63 (м, 3H), 6,68 (ушир.с, 2H), 6,51 (д, $J=0,9$ Гц, 1H); МС m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 9, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
48	6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин МС m/z 404,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
55	N^2 -[4-(дифторметокси)фенил]-6-[6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 9,15 (ддд, $J=5,0, 2,5, 0,9$ Гц, 1H), 8,44 (ушир.с, 1H), 7,70-7,82 (м, 2H), 7,66 (ддд, $J=10,0, 5,3, 0,8$ Гц, 1H), 7,43 (ддд, $J=10,0, 8,2, 2,5$ Гц, 1H), 6,94-7,02 (м, 2H), 6,75 (т, $J=75,0$ Гц, 1H), 6,43 (ушир.с, 2H), 6,30 (с, 1H); МС m/z 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 10. 6-(2-Метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (соединение 82)



Стадия 1. Смесь 1-аминопиридиниййодида (9,59 г, 43,2 ммоль) и этилбут-2-иноата (5,2 мл, 51,83 ммоль) в ДМФА (50 мл) охлаждали до 0°C , затем добавляли K_2CO_3 (11,94 г, 86,4 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 дней до тех пор, пока СЭЖХ не показывала полный расход исходных веществ. Полученную реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органическую часть концентрировали, затем добавляли MeOH (50 мл) и NaOH (6 мл, 50% в H_2O), и полученную реакционную смесь нагревали при 70°C в течение одного часа. MeOH выпаривали, и оставшуюся смесь подкисляли 1N HCl до около pH 4. Образовавшуюся в результате 2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновую кислоту отделяли на фильтре и сушили в вакууме.

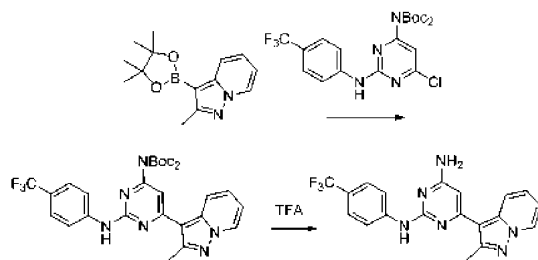
Стадия 2. Полученное твердое вещество со стадии 1 растворяли в MeOH (50 мл) и одной порцией добавляли CHCl_3 (100 мл), затем N-йодсукцинимид (7,3 г, 32,4 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. MeOH выпаривали, и полученный остаток промывали три раза водным раствором NaHCO_3 . Органические части сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, с получением 3-йод-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридина (4,2 г, 38% за 3 стадии) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,51 (дт, $J=6,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,41 (дт, $J=8,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,31 (ддд, $J=8,8, 6,8, 1,3$ Гц, 1H), 6,90 (тд, $J=6,8, 1,3$ Гц, 1H), 2,42 (с, 3H); МС m/z 298,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. К 3-йод-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридину (780 мг, 3,02 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор комплекса изопропилмагнийхлорида и хлорида лития (1,3M в ТГФ, 3,5 мл, 4,5 ммоль) при 0°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем одной порцией добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,68 г, 9,07 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин до тех пор, пока СЭЖХ не показывала полный расход исходных веществ. Полученную смесь затем распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаточное вещество очищали хроматографией на силикагеле, с получением 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (587 мг, 75%) в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,52 (дт, $J=6, 9, 1,1$ Гц, 1H), 7,85 (дт, $J=8,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,28 (ддд,

$J=8,8, 6,8, 1,1$ Гц, 1Н), 6,88 (тд, $J=6,9, 1,4$ Гц, 1Н), 2,52 (с, 3Н), 1,37 (с, 12Н); МС m/z 259,1 [M+H].



Стадия 4. Смесь 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (32 мг, 0,124 ммоль), ди-трет-бутил 2-хлор-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминоди-карбоната (90 мг, 0,186 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (11 мг, 0,012 ммоль), трицикло-гексилфосфина (9 мг, 0,031 ммоль), трехосновного фосфата калия (537,0 мг, 0,248 ммоль) в диоксане (2,5 мл) и воды (0,05 мл) дегазировали продуванием аргоном. Полученную смесь нагревали до 85°C в течение 2 ч, затем охлаждали и фильтровали через рыхлый слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, с получением трет-бутил 3,3-диметилбутаноил(2-(2-метил-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-ил)карбамата (49 мг, 68%) в виде бесцветного масла. Промежуточный продукт растворяли в дихлорметане (1 мл) и обрабатывали TFA (0,1 мл) при 0°C. Образовавшуюся в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин и растворитель выпаривали. Остаточное вещество распределяли между этилацетатом и насыщенным NaHCO_3 . Органический слой отделяли, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (12 мг, 31%).

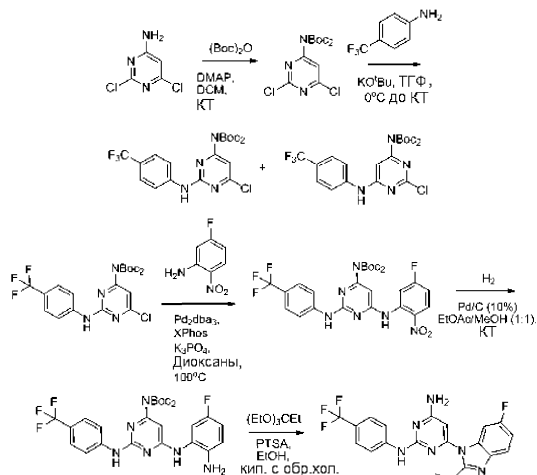
^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,62 (ушир.с, 1Н), 8,47 (дт, $J=6,9, 1,1$ Гц, 1Н), 8,36 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 8,07 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,24 (ддд, $J=9,0, 6,8, 0,9$ Гц, 1Н), 6,87 (тд, $J=6,9, 1,4$ Гц, 1Н), 6,42 (с, 1Н), 6,12 (ушир.с, 2Н), 2,60 (с, 3Н); МС m/z 385 [M+H] $^+$

Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 10, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
90	6-(2-этилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N 2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,35 (ушир.с, 1Н), 8,69 (д, $J=6,9$ Гц, 1Н), 8,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 8,05 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,56 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,35 (дд, $J=8,2, 7,3$ Гц, 1Н), 6,96 (тд, $J=6,8, 1,6$ Гц, 1Н), 6,65 (ушир.с, 2Н), 6,31 (с, 1Н), 3,08 (кв, $J=7,6$ Гц, 2Н), 1,34 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н); МС m/z 399 [M+H] $^+$
91	N 2 -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(2-этилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,39 (дт, $J=6,9, 0,9$ Гц, 1Н), 8,19 (дт, $J=8,8, 0,9$ Гц, 1Н), 8,12 (ушир.с, 1Н), 7,74-7,82 (м, 2Н), 7,13 (ддд, $J=9,0, 6,8, 0,9$ Гц, 1Н), 6,93-7,00 (м, 2Н), 6,78 (тд, $J=6,6, 1,8$ Гц, 1Н), 6,74 (т, $J=7,5, 0,9$ Гц, 1Н), 6,26 (с, 1Н), 5,92 (ушир.с, 2Н), 2,98 (кв, $J=7,5$ Гц, 2Н), 1,22 (т, $J=7,6$ Гц, 3Н); МС m/z 397 [M+H] $^+$
98	N 2 -[4-(трифторметил)фенил]-6-[2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,57 (дт, $J=6,9, 0,9$ Гц, 1Н), 8,54 (ушир.с, 1Н), 8,21 (дт, $J=9,1, 0,9$ Гц, 1Н), 7,96 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,39 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,34 (ддд, $J=9,1, 6,8, 1,1$ Гц, 1Н), 7,07 (тд, $J=6,9, 1,3$ Гц, 1Н), 6,30 (с, 1Н), 6,24 (ушир.с, 2Н); МС m/z 439 [M+H] $^+$
109	6-(5-фтор-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N 2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,78 (ушир.с, 1Н), 8,59 (ддд, $J=7,6, 5,4, 0,9$ Гц, 1Н), 8,22 (дд, $J=10,4, 2,8$ Гц, 1Н), 8,10 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,59 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 6,89 (тд, $J=7,3, 2,8$ Гц, 1Н), 6,49 (с, 1Н), 6,20 (ушир.с, 2Н), 2,66 (с, 3Н); МС m/z 403 [M+H] $^+$
113	4-хлор-6-(5-метокси-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-амин

	¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,23 (ушир.с, 1H), 8,47 (дд, J=7,6, 0,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,78 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,72 (дд, J=7,6, 2,8 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,69 (с, 3H); МС m/z 434 [M+H] ⁺
114	6-(5-метокси-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N ² -[4-(трифтомметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,52 (ушир.с, 1H), 8,37 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,73 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,60 (дд, J=7,3, 2,8 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,09 (ушир.с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,60 (с, 3H); МС m/z 415 [M+H] ⁺
120	6-(5-амино-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N ² -[4-(трифтомметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,30 (ушир.с, 1H), 8,04 (дд, J=7,3, 0,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,28 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,34 (дд, J=7,3, 2,5 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,85 (ушир.с, 2H), 5,11 (ушир.с, 2H), 2,40 (с, 3H); МС m/z 400 [M+H] ⁺
121	6-(5-хлор-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N ² -[4-(дифтомметокси)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,54 (дд, J=4,7, 2,2, 0,9 Гц, 2H), 8,35 (ушир.с, 1H), 7,84-8,00 (м, 2H), 7,08-7,20 (м, 2H), 6,94 (дд, J=7,6, 2,2 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,4, 4 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,09 (ушир.с, 2H), 2,65 (с, 3H); МС m/z 417 [M+H] ⁺
122	6-(5-хлор-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N ² -[4-(трифтомметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,72 (ушир.с, 1H), 8,51-8,59 (м, 2H), 8,09 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,95 (дд, J=7,3, 2,5 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 6,20 (ушир.с, 2H), 2,66 (с, 3H); МС m/z 419 [M+H] ⁺
124	6-(5-хлор-2-этилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N ² -[4-(трифтомметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,56 (ушир.с, 1H), 8,42 (дд, J=7,3, 0,6 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=2,5, 0,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,80 (дд, J=7,4, 2,4 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,07 (ушир.с, 2H), 2,97 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,23 (т, J=7,4 Гц, 3H); МС m/z 433 [M+H] ⁺
125	6-(5-хлор-2-этилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N ² -[4-(дифтомметокси)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,41 (дд, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=2,5, 0,6 Гц, 1H), 8,19 (ушир.с, 1H), 7,73-7,78 (м, 2H), 6,96-7,01 (м, 2H), 6,79 (дд, J=7,4, 2,4 Гц, 1H), 6,74 (т, J=7,5, 0 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 5,96 (ушир.с, 2H), 2,96 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 1,23 (т, J=7,4 Гц, 3H); МС m/z 431 [M+H] ⁺

Пример 11. 6-(2-Этил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифтомметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (соединение 26)



Стадия 1. Смесь 2,6-дихлорпиримидин-4-амин (3,78 г, 23,05 ммоль), DMAP (каталитическое количество) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (11,05 г, 50,71 ммоль) при 0°C. После добавления, полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем выливали в смесь лед-вода (120 мл) и экстрагировали дихлорметаном (150 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором соли (100 мл), сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное вещество отделяли через рыхлый слой силикагеля (150 г), с получением ди-трет-бутил(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)имидодикарбоната в виде масла (7,55 г, 90% выход).

Стадия 2. Раствор ди-трет-бутил(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)имидодикарбоната (1,75 г, 4,81 ммоль), 4-трифторметиланилина (775,0 мг, 4,81 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали раствором трет-бутоксид калия (1М в ТГФ, 9,62 мл, 9,62 ммоль) при -78°C. Полученной смеси давали перемешиваться и нагреваться до 0°C около 20 мин, затем выливали в смесь лед-вода (120 мл) и экстрагировали дихлорметаном (150 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором соли (100 мл), сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное вещество отделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя гексаном и смесью 2% этилацетат-гексан, с получением ди-трет-бутил 6-хлор-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (750,0 мг, 32% выход), затем элюируя смесью 4% этилацетат-гексан, с получением ди-трет-бутил 2-хлор-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (1,08 г, 46% выход).

Стадия 3. Смесь ди-трет-бутил 2-хлор-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (393,0 мг, 0,80 ммоль), 5-фтор-2-нитроанилина (125,5 мг, 0,80 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (XPhos, 38,4 мг, 0,08 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (37,0 мг, 0,04 ммоль) и трехосновного фосфата калия (512,0 мг, 2,4 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали тремя циклами вакуумного отсоса и продувки N_2 , затем нагревали до 100°C в течение 4 ч. Полученный раствор охлаждали и выливали в воду (20 мл), затем экстрагировали дихлорметаном. Экстракт сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное вещество отделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 1:1 дихлорметан-гексан, затем смесью 1:2 этилацетат-дихлорметан, с получением ди-трет-бутил 6-(5-фтор-2-нитрофениламино)-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (760,0 мг, 80% выход).

Стадия 4. Реакционный сосуд высокого давления, загруженный ди-трет-бутил 6-(5-фтор-2-нитрофениламино)-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбонатом (300,0 мг, 0,49 ммоль), Pd/C (10%, влажный, 30,0 мг) и смесью 1:1 этилацетат-метанол (5 мл) встряхивали на шейкере Парра. Полученную смесь дегазировали тремя циклами вакуумного отсоса и продувки N_2 . Сосуд заполняли водородом (45 ф./кв.д.) и встряхивали на шейкере Парра в течение 2 ч. Древесный уголь отфильтровывали и растворитель выпаривали, с получением ди-трет-бутил 6-(2-амино-5-фторфениламино)-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната в виде остатка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

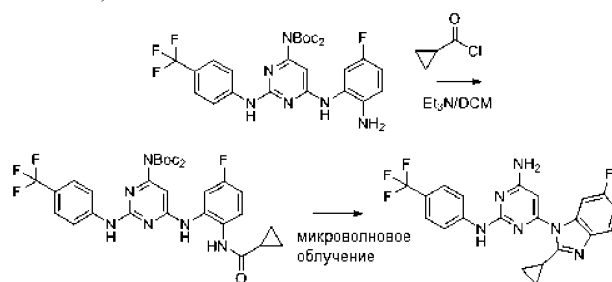
Стадия 5. Смесь ди-трет-бутил 6-(2-амино-5-фторфениламино)-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (285,0 мг, 0,49 ммоль), 1,1,1-триэтоксипропана (173,0 мг, 0,98 ммоль), п-толуолсульфоновой кислоты (5,0 мг, 0,025 ммоль) и этанола (2,0 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения, полученную смесь распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли (10 мл), сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное масло растирали с простым этиловым эфиром, с получением указанного в заголовке соединения (128,0 мг, 63% выход). Т.пл. 236-238°C.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 9,73 (с, 1H), 8,00 (д, $J=8,20$ Гц, 2H), 7,63-7,71 (м, 1H), 7,58 (д, $J=8,20$ Гц, 2H), 7,40 (тд, $J=1,00$, 12,61 Гц, 1H), 7,18 (ушир.с, 2H), 7,06-7,15 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,96-3,11 (м, 2H), 1,31 (т, $J=7,41$ Гц, 3H). МС (ES+) m/e 417,3 (100).

Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 11, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
5	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,38 (ушир.с, 1H), 7,79 (д, J=8,20 Гц, 2H), 7,67 (дд, J=4,57, 8,35 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,20 Гц, 1H), 6,88-7,31 (м, 6H), 6,95-7,25 (т, J=-75,00 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H); т.пл.: 141-143°C; МС m/z 401,5 [M+H] ⁺
10	N ² -[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,58 (с, 1H), 8,05 (д, J=12,61 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=4,89, 8,67 Гц, 1H), 7,40-7,52 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 1H), 6,96-7,21 (т, J=62,50 Гц, 1H), 7,08-7,20 (м, 3H), 6,16 (с, 1H), 2,66 (с, 3H); МС m/z 419,0 [M+H] ⁺
11	N ² -[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,56 (с, 1H), 7,96-8,14 (м, 1H), 7,65 (дд, J=5,04, 8,83 Гц, 1H), 7,42-7,47 (м, 1H), 7,38 (дд, J=2,52, 9,46 Гц, 1H), 6,96-7,25 (т, J=72,50 Гц, 1H), 7,24 (д, J=13,87 Гц, 1H), 7,16 (ушир.с, 2H), 7,06-7,13 (м, 1H), 6,14 (с, 1H), 2,98-3,07 (м, 2H), 1,30 (т, J=7,41 Гц, 3H); т.пл.: 159-161°C; МС m/z 433,0 [M+H] ⁺
71	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,35 (с, 1H), 7,78 (д, J=9,14 Гц, 2H), 7,58-7,70 (м, 1H), 7,32-7,41 (м, 1H), 6,95-7,25 (т, J=75,00 Гц, 1H), 7,01-7,16 (м, 5H), 6,09 (с, 1H), 2,90-3,11 (м, 2H), 1,28 (т, J=7,41 Гц, 3H); т.пл.: 171-173°C; МС m/z 415,4 [M+H] ⁺ ; МС (ES ⁺) m/e (100), 416,4 (30)

Пример 12. 6-(2-Циклопропил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил] пиримидин-2,4-диамин (соединение 27)



Стадия 1. К раствору трет-бутил 6-(2-амино-5-фторфениламино)-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илкарбамата (212,0 мг, 0,37 ммоль), триэтиламина (42,0 мг, 0,41 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли циклопропанкарбонилхлорид (38,3 мг, 0,37 ммоль) при 0°C. После добавления, полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, затем распределяли между дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное твердое вещество непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Смесь трет-бутил 6-(2-(циклопропанкарбоксамидо)-5-фторфениламино)-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илкарбамата (требуемое количество), 4-метилбензолсульфоновой кислоты (7,0 мг, 0,037 ммоль) и ацетонитрила (3 мл) нагревали в микроволновой печи при 180°C в течение 30 мин. Полученную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное вещество отделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 1:1 дихлорметан-гексан, затем 1:5 MeOH:EtOAc (50%) в DCM, с получением указанного

в заголовке соединения (35,0 мг, 22% выход в две стадии). Т.пл. 246-248°C.

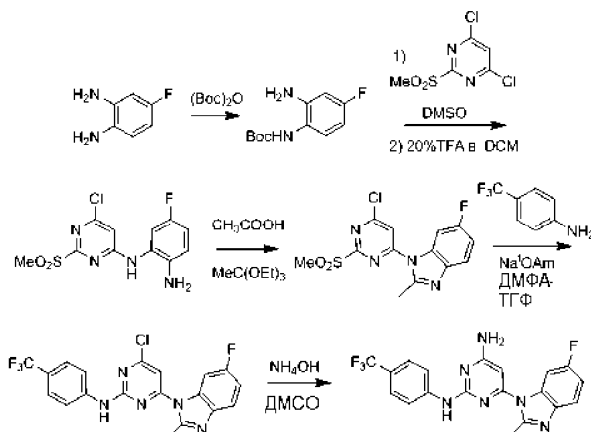
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,63-9,83 (м, 1H), 7,85-8,12 (д, $J=8,20$ Гц, 2H), 7,52-7,62 (м, 3H), 7,40-7,50 (м, 1H), 7,21 (ушир.с, 2H), 7,02-7,13 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 2,30-2,46 (м, 1H), 1,13-1,18 (м, 2H), 1,08-1,12 (м, 2H). МС (ES $^+$) m/e 429,2 (100), 430,2 (20).

Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 12, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
12	6-(2-циклопропил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N 2 -[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,61 (с, 1H), 8,10 (дд, $J=2,21, 13,87$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=5,04, 8,83$ Гц, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,20-7,28 (м, 1H), 6,96-7,26 (т, $J=72,50$ Гц, 1H), 7,18 (ушир.с, 2H), 7,05-7,10 (м, 1H), 6,25 (с, 1H), 2,31-2,44 (м, 1H), 1,13-1,20 (м, 2H), 1,11 (м, 2H); т.пл.: 185-186°C; МС m/z 445,5 [M+H] $^+$
33	6-[2-(дифторметил)-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил]-N 2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,72 (с, 1H), 7,98 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 7,91 (дд, $J=4,89, 8,98$ Гц, 1H), 7,54-7,75 (т, $J=52,50$ Гц, 1H), 7,56-7,64 (м, 3H), 7,18-7,36 (м, 3H), 6,30 (с, 1H); т.пл.: 201-203°C; МС m/z 439,4 [M+H] $^+$
69	6-[2-(дифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]-N 2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,88 (с, 1H), 8,14 (д, $J=8,83$ Гц, 2H), 8,03 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,72-7,93 (т, $J=52,50$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,83$ Гц, 2H), 7,61-7,67 (м, 1H), 7,55-7,61 (м, $J=6,90$ Гц, 1H), 7,44 (ушир.с, 2H), 6,46 (с, 1H); т.пл.: 186-189°C; МС m/z 439,4 [M+H] $^+$
70	6-(2-циклопропил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N 2 -[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,39 (с, 1H), 7,83 (д, $J=9,14$ Гц, 2H), 7,54-7,60 (м, 1H), 7,39-7,47 (м, 1H), 6,98-7,27 (т, $J=72,50$ Гц, 1H), 7,08 (с, 5H), 6,21 (с, 1H), 2,34-2,45 (м, 1H), 1,14-1,18 (м, 2H), 1,07-1,13 (м, 2H); т.пл.: 177-179°C; МС m/z 427,4 [M+H] $^+$
72	N 2 -[4-(дифторметокси)фенил]-6-[2-(дифторметил)-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил]пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,38 (с, 1H), 7,88-7,95 (м, 1H), 7,79 (д, $J=9,14$ Гц, 2H), 7,55-7,76 (т, $J=52,50$ Гц, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,29-7,35 (м, 1H), 6,98-7,27 (т, $J=72,50$ Гц, 1H), 7,18 (ушир.с, 2H), 7,09 (д, $J=9,14$ Гц, 2H), 6,23 (с, 1H); т.пл.: 143-145°C; МС m/z 437,4 [M+H] $^+$
73	6-[2-(метоксиметил)-1H-бензимидазол-1-ил]-N 2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,72 (с, 1H), 8,00 (д, $J=8,83$ Гц, 2H), 7,72-7,75 (м, 1H), 7,68-7,71 (м, 1H), 7,57 (д, $J=8,83$ Гц, 2H), 7,33 (дт, $J=1,26, 8,04$ Гц, 2H), 7,18 (ушир.с, 2H), 6,27 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 3,27 (с, 3H); т.пл.: 209-211°C; МС m/z 415,4 [M+H] $^+$
74	6-[2-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-1-ил]-N 2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,72 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,64-7,68 (м, 1H), 7,56 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,44-7,49 (м, 1H), 7,22-7,27 (м, 2H), 7,18-7,22 (с, ушир., 2H), 6,16 (с, 1H), 3,58-3,66 (м, 1H), 1,30 (д, J=6,94 Гц, 6H); т.пл.: 168-171°C; МС m/z 413,4 [M+H] ⁺
78	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-[6-фтор-2-(метоксиметил)-1H-бензимидазол-1-ил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,35 (ушир.с, 1H), 7,66-8,01 (м, 3H), 7,53 (д, J=6,31 Гц, 1H), 6,83-7,36 (м, 5H), 6,96-7,26 (т, J=75,00 Гц, 1H), 6,20 (ушир.с, 1H), 4,79 (ушир.с, 2H), 3,27 (с, 3H); т.пл.: 120-122°C; МС m/z 431,3 [M+H] ⁺
79	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-[6-фтор-2-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-1-ил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,38 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,65 (дд, J=5,04, 8,83 Гц, 1H), 6,95-7,25 (т, J=75,00 Гц, 1H), 7,23-7,33 (м, 1H), 7,01-7,17 (м, 5H), 6,08 (с, 1H), 3,50-3,72 (м, 1H), 1,28 (д, J=6,94 Гц, 6H); т.пл.: 167-169°C; МС m/z 429,5 [M+H] ⁺
80	6-(2-циклопропил-5-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,41 (с, 1H), 7,82 (д, J=9,14 Гц, 2H), 7,52-7,63 (м, 1H), 7,34-7,43 (м, 1H), 6,97-7,26 (т, J=72,50 Гц, 1H), 7,03-7,16 (м, 5H), 6,18 (с, 1H), 2,36-2,45 (м, 1H), 1,15-1,21 (м, 2H), 1,09-1,14 (м, 2H); т.пл.: 136-138°C; МС m/z 427,3 [M+H] ⁺
81	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-[5-фтор-2-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-1-ил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,18 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,47 (дд, J=5,04, 8,83 Гц, 1H), 6,95-7,25 (т, J=75,00 Гц, 1H), 7,23-7,33 (м, 1H), 7,01-7,17 (м, 5H), 6,09 (с, 1H), 3,50-3,72 (м, 1H), 1,48 (д, J=6,94 Гц, 6H); т.пл.: 118-120°C; МС m/z 429,5 [M+H] ⁺
88	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-[2-(дифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,36 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,20 Гц, 1H), 7,72-7,81 (м, 3H), 7,56-7,76 (т, J=50,00 Гц, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 6,96-7,26 (т, J=75,00 Гц, 1H), 7,17 (ушир.с, 2H), 7,07 (д, J=8,83 Гц, 3H); т.пл.: 114-115°C; МС m/z 419,4 [M+H] ⁺
89	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-[2-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-1-ил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,36 (с, 1H), 7,77 (д, J=9,77 Гц, 2H), 7,60-7,68 (м, 1H), 7,42-7,49 (м, 1H), 7,18-7,28 (м, 2H), 6,94-7,27 (т, J=75,00 Гц, 1H), 7,04 (м, 4H), 6,08 (с, 1H), 3,52-3,68 (м, 1H), 1,29 (д, J=6,62 Гц, 6H); т.пл.: 184-187°C; МС m/z 411,4 [M+H] ⁺
103	6-(2-циклопропил-5-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин т.пл.: 237-238°C; МС m/z 429,4 [M+H] ⁺

Пример 13. 6-(6-Фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (соединение 4)



Стадия 1. К 4-фторбензол-1,2-диамину (13,88 г, 110,04 ммоль) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (50 мл) при 0°C. Образовавшуюся в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин, затем разбавляли ледяной водой (500 мл) и экстрагировали смесью 1:1 этилацетат-гексан (500 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли (300 мл), сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное твердое вещество промывали гексаном, с получением трет-бутил(2-амино-4-фторфенил)карбамата (17,0 г, 69% выход).

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 7,48 (ушир.с, 1H), 7,05-7,26 (м, 1H), 6,51-6,59 (м, 1H), 6,27-6,38 (м, 1H), 4,80 (с, 2H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 2a. Смесь трет-бутил(2-амино-4-фторфенил)карбамата (17,0 г, 74,80 ммоль) и 4,6-дихлор-2-(метилсульфонил)пиримидина (22,1 г, 97,2 ммоль) в ДМСО (100 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную смесь выливали в холодный насыщенный раствор NaHCO_3 (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл). Органическую фазу промывали дважды водой (500 мл) и насыщенным раствором соли (300 мл), затем сушили над MgSO_4 и фильтровали через рыхлый слой силикагеля (300 мг). Растворитель выпаривали, и полученный остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2b. Остаток в дихлорметане (300 мл) обрабатывали TFA (100 мл) при 0°C. Образовавшуюся в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали на роторном испарителе, и полученный остаток распределяли между этилацетатом (500 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (400 мл). Органическую фазу промывали водой (300 мл) и насыщенным раствором соли (300 мл), сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное твердое вещество промывали простыми диэтиловым эфиром, с получением N^2 -[6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил]-4-фторбензол-1,2-диамина (19,5 г, 81% выход). МС (ES+) m/e 317,1 (100), 319,2 (60).

Стадия 3. Смесь N^2 -[6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил]-4-фторбензол-1,2-диамина (14,5 г, 45,89 ммоль), 1,1,1-триэтокситана (22,1 г, 138,10 ммоль) в кислой кислоте (50 мл) и ацетонитрила (70 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную смесь медленно добавляли в охлажденный насыщенный раствор NaHCO_3 (500 мл), с получением твердого вещества, которое отделяли фильтрованием. Полученное твердое вещество промывали водой (500 мл), затем ацетонитрилом (300 мл). Полученное твердое вещество сушили в вакууме, с получением 1-[6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил]-6-фтор-2-метил-1H-бензимидазола (13,6 г, 87% выход). МС (ES+) m/e 341,1 (100), 343,1 (80).

Стадия 4. Суспензию 1-[6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил]-6-фтор-2-метил-1H-бензимидазола (12,97 г, 38,06 ммоль), 4-(трифторметил)анилина (6,13 г, 38,07 ммоль) и раствора 1:4 ДМФА:ТГФ (80 мл) обрабатывали трет-пентоксидом натрия (2,5М раствор в ТГФ) при -78°C. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин, затем при -10°C в течение 15 мин. Полученную смесь выливали в смесь лед-вода (600 мл), с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой (300 мл), затем ацетонитрилом (200 мл) и гексаном (200 мл), и сушили в вакууме, с получением 4-хлор-6-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-амина (13,6 г, 85% выход). МС (ES+) m/e 422,0 (70), 424,2 (100).

Стадия 5. Смесь 4-хлор-6-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-амина (10,25 г, 48,79 ммоль) и ДМСО (80 мл) помещали в 350 мл флакон для работы под давлением. Полученную смесь обрабатывали гидроксидом аммония (28-30%, 7 мл) при 60°C в течение периода 5 мин. После добавления, флакон закупоривали, и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали, затем распределяли между этилацетатом (500 мл) и водой (500 мл). Органическую фазу промывали дважды водой (300 мл), затем насыщенным раствором соли (300 мл), сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное вещество промывали ацетонитрилом и сушили в вакууме, с получением указанного в заголовке соединения в

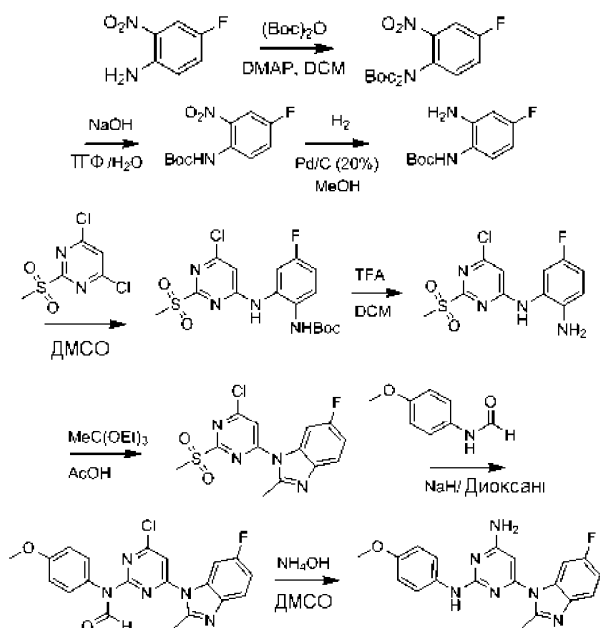
виде белого твердого вещества (8,32 г, 85% выход). Т.пл. 234-236°C.

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,93 (с, 1H), 8,09 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 7,54-7,64 (м, 3H), 7,44 (дд, $J=2,52, 9,46$ Гц, 1H), 6,97-7,09 (м, 1H), 6,69 (ушир.с, 2H), 6,35 (с, 1H), 2,69 (с, 3H). МС (ES+) m/e 403,3 (100), 404,3 (70).

Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 13, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
104	6-(2-этил-5-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,87 (с, 1H), 8,09 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 7,53-7,73 (м, 3H), 7,36 (дд, $J=2,52, 9,46$ Гц, 1H), 7,05 (дт, $J=2,52, 9,30$ Гц, 1H), 6,68 (ушир.с, 2H), 6,33 (с, 1H), 3,10 (кв, $J=7,57$ Гц, 2H), 1,36 (т, $J=7,41$ Гц, 3H); т.пл.: 236-237°C; МС m/z 418,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
105	N ² -[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-6-(5-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин т.пл.: 172-173°C; МС m/z 419,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 14. 6-(6-Фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-(4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин (соединение 133)



Стадия 1. Раствор 4-фтор-2-нитроанилина (8,27 г, 51,43 ммоль) в дихлорметане (50 мл) обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом (24,7 г, 113,15 ммоль) через делительную воронку. После добавления, полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем распределяли между дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное твердое вещество промывали гексаном, с получением ди-трет-бутил 4-фтор-2-нитрофенилиминодикарбоната (15,0 г, 89% выход).

Стадия 2. Смесь ди-трет-бутил 4-фтор-2-нитрофенилиминодикарбоната (15,0 г, 42,13 ммоль), NaOH (6,74 г, 168,5 ммоль), ТГФ (50 мл) и воды (50 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. ТГФ выпаривали на роторном испарителе, и остаточное вещество разбавляли водой (200 мл). Полученное твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали 0,5N HCl и водой, затем сушили, с получением трет-бутил 4-фтор-2-нитрофенилкарбамата (10,43 г, 95% выход).

Стадия 3. Реакционный сосуд высокого давления, загруженный трет-бутил 4-фтор-2-нитрофенилкарбаматом (7,23 г, 28,2 ммоль), Pd/C (10%, влажный, 723,0 мг) и метанолом (30 мл) встряхивали на шейкере Парра. Полученную смесь дегазировали тремя циклами вакуумного отсоса и продувки N_2 . Сосуд заполняли водородом (45 ф./кв.д.) и встряхивали на шейкере Парра в течение 2 ч. Древес-

ный уголь отфильтровывали, и растворитель выпаривали из остаточного трет-бутил 2-амино-4-фторфенилкарбамата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Смесь трет-бутил 2-амино-4-фторфенилкарбамата (2,70 г, 11,95 ммоль), 4,6-дихлор-2-(метилсульфонил)пиримидина (2,71 г, 11,95 ммоль) и ДМСО (15 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали дважды водой, затем насыщенным раствором соли, сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточный трет-бутил 2-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-иламино)-4-фторфенилкарбамат непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 5. Раствор остаточного трет-бутил 2-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-иламино)-4-фторфенилкарбамата в дихлорметане (20 мл) обрабатывали TFA (5 мл) при 0°C . Образовавшуюся в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали на ротационном испарителе, и полученный остаток распределяли между этилацетатом (100 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл) затем насыщенным раствором соли (100 мл), сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное твердое вещество растирали с простым диэтиловым эфиром, с получением N^2 -[6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил]-4-фторбензол-1,2-диамина (3,46 г, 92% выход).

Стадия 6. Смесь N^2 -[6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил]-4-фторбензол-1,2-диамина (1,35 г, 5,65 ммоль), 1,1,1-триэтокситана (3,62 г, 22,59 ммоль) в кислой кислоте (acidic acid) (3 мл) и ацетонитрила (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученную смесь медленно добавляли к охлажденному насыщенному раствору NaHCO_3 (100 мл), с получением твердого вещества, которое отделяли фильтрованием и промывали водой (100 мл), затем гексаном (100 мл). Полученное твердое вещество сушили в вакууме, с получением 1-[6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил]-6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазола (1,25 г, 85% выход).

Стадия 7. Диоксан (2 мл) добавляли к смеси 1-[6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил]-6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазола (120,0 мг, 0,35 ммоль), N-(4-метоксифенил)формамида (53,2 мг, 0,35 ммоль) и NaN (8,5 мг, 0,35 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 мин, затем распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали водой, затем насыщенным раствором соли, сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаток N-[4-хлор-6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2-ил]-N-(4-метоксифенил)формамида непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 8. Пробирку для микроволнового облучения (5 мл) загружали N-[4-хлор-6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2-ил]-N-(4-метоксифенил)формамидом, ДМСО (3 мл) и гидроксидом аммония (28-30%, 0,3 мл). Пробирку закупоривали, помещали в микроволновую печь и нагревали при 100°C в течение 40 мин. Полученную смесь распределяли между этилацетатом и водой, органическую фазу промывали дважды водой, затем насыщенным раствором соли, сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное вещество растирали со смесью дихлорметан-гексан, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (102,7 г, 80% выход); т.пл. $161\text{--}162^\circ\text{C}$;

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,20-8,39 (ушир.с, 1H), 7,70 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 7,57 (дд, $J=8,83$, 5,04 Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=9,46$, 2,52 Гц, 1H), 6,99-7,07 (м, 1H), 6,86 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 6,45 (ушир.с, 2H), 6,21 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,67 (с, 3H). МС (ES+) m/e 365,2 (100), 366,2 (20).

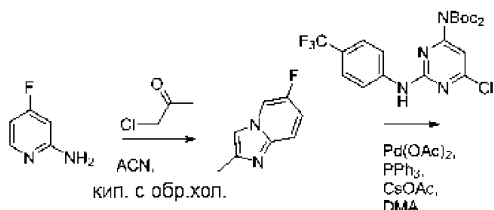
Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 14, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

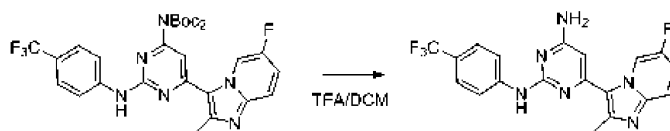
Соед.	Название и данные
134	6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(4-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ 8,35 (ушир.с, 1H), 7,70 (д, J=8,20 Гц, 2H), 7,58 (дд, J=8,67, 4,89 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=9,46, 2,52 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,20 Гц, 2H), 7,00-7,06 (м, 1H), 6,47 (ушир.с, 2H), 6,23 (с, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); т.пл.: 118-120°C; МС m/z 349,2 [M+H]⁺
135	N²-(4-хлорфенил)-6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,30 Гц, 2H), 7,58 (дд, J=8,83, 5,04 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=9,62, 2,36 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,30 Гц, 2H), 7,04 (ддд, J=9,77, 8,83, 2,52 Гц, 1H), 6,58 (ушир.с, 2H), 6,29 (с, 1H), 2,68 (с, 3H); т.пл.: 149-151°C; МС m/z 369,1 [M+H]⁺
136	N²-[4-(диметиламино)фенил]-6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ 8,11 (ушир.с, 1H), 7,51-7,68 (м, 3H), 7,41 (дд, J=9,46, 2,52 Гц, 1H), 6,93-7,10 (м, 1H), 6,72 (д, J=8,51 Гц, 2H), 6,37 (ушир.с, 2H), 6,16 (с, 1H), 2,91 (с, 6 H), 2,67 (с, 3H); т.пл.: 232-235°C; МС m/z 378,2 [M+H]⁺
137	4-([4-амино-6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2-ил]амино)бензонитрил ¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ 8,95-9,30 (м, 1H), 8,09 (дд, J=8,99, 7,41 Гц, 2H), 7,66 (дд, J=14,50, 8,83 Гц, 2H), 7,58 (д, J=4,73 Гц, 1H), 7,40-7,51 (м, 1H), 6,99-7,09 (м, 1H), 6,71 (ушир.с, 1H), 6,47 (ушир.с, 1H), 6,37 (д, J=4,10 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H); т.пл.: 183-185°C; МС m/z 360,2 [M+H]⁺
138	6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-фторфенил)пиримидин-2,4-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ 8,72 (с, 1H), 7,98 (д, J=12,61 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,83, 5,04 Гц, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,44 (дд, J=9,46, 2,52 Гц, 1H), 7,24-7,30 (м, 1H), 7,01-7,08 (м, 1H), 6,70 (дд, J=2,52, 0,63 Гц, 1H), 6,66 (ушир.с, 2H), 6,31 (с, 1H), 2,69 (с, 3H); т.пл.: 239-241°C; МС m/z 353,1 [M+H]⁺
139	6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ 8,35 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,20 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,83, 5,04 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=9,46, 2,52 Гц, 1H), 7,14 (т, J=7,88 Гц, 1H), 6,99-7,08 (м, 1H), 6,75-6,84 (м, 1H), 6,49 (ушир.с, 2H), 6,25 (с, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,28 (с, 3H); т.пл.: 156-158°C; МС m/z 349,1 [M+H]⁺
140	6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ 7,79 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,62 (ушир.с, 1H), 7,55 (дд, J=8,67, 4,89 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=9,46, 2,21 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,57 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,57 Гц, 1H), 6,97-7,07 (м, 2H), 6,41 (ушир.с, 2H), 6,22 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,33 (с, 3H); т.пл.: 127-129°C; МС m/z 365,2 [M+H]⁺; МС (ES+) m/e (100), 366,2 (20)
141	N²-(3-хлорфенил)-6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ 8,67 (с, 1H), 8,13 (т, J=2,05 Гц, 1H), 7,70 (лпл, J=8,28, 1,97, 0,79 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,83, 5,04 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=9,46, 2,52 Гц, 1H), 7,27 (т, J=8,04 Гц, 1H), 7,01-7,10 (м, 1H), 6,92-7,00 (м, 1H), 6,63 (ушир.с, 2H), 6,31 (с, 1H), 2,69 (с, 3H); т.пл.: 211-213°C; МС m/z 369,2 [M+H]⁺

142	N^2-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d_6) δ 8,43-8,57 (с, 1H), 7,83-7,99 (м, 1H), 7,58 (дд, J=8,67, 4,89 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=9,46, 2,21 Гц, 2H), 6,98-7,11 (м, 2H), 6,58 (ушир.с, 2H), 6,26 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,68 (с, 3H); т.пл.: 166-167°C; МС m/z 383,2 [M+H]⁺
143	6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N^2-фенилпиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d_6) δ 8,46 (с, 1H), 7,84 (дд, J=8,67, 1,10 Гц, 2H), 7,57 (дд, J=8,83, 5,04 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=9,46, 2,52 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,51, 7,57 Гц, 2H), 7,03 (ддд, J=9,77, 8,83, 2,52 Гц, 1H), 6,91-6,99 (м, 1H), 6,52 (ушир.с, 2H), 6,25 (с, 1H), 2,68 (с, 3H); т.пл.: 158-161°C; МС m/z 335,1 [M+H]⁺
158	N^2-(4-хлорфенил)-6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d_6) δ 8,38 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,20 Гц, 2H), 7,61 (дд, J=5,04, 8,83 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=2,21, 9,46 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,20 Гц, 2H), 7,04 (ддд, J=2,68, 8,75, 9,69 Гц, 1H), 6,52 (ушир.с, 2H), 6,20-6,25 (с, 1H), 2,27 (с, 3H); т.пл.: 185-187°C; МС m/z 385,2 [M+H]⁺
159	6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N^2-фенилпиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d_6) δ 8,47 (ушир.с, 1H), 7,84 (дд, J=0,95, 8,51 Гц, 2H), 7,60 (дд, J=4,89, 8,67 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J=2,52, 9,46 Гц, 1H), 7,22-7,29 (м, 2H), 7,03 (ддд, J=2,52, 8,83, 9,77 Гц, 1H), 6,92-6,98 (м, 1H), 6,56 (ушир.с, 2H), 6,24 (с, 1H), 3,08 (кв, J=7,57 Гц, 2H), 2,05 (тд, J=2,21, 4,41 Гц, 3H); т.пл.: 160-162°C; МС m/z 350,2 [M+H]⁺
160	6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N^2-(4-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d_6) δ 8,37 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,20 Гц, 2H), 7,60 (дд, J=4,89, 8,67 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=2,52, 9,46 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,20 Гц, 2H), 6,99-7,05 (м, 1H), 6,51 (ушир.с, 2H), 6,19-6,25 (м, 1H), 3,09 (кв, J=7,57 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,29-1,40 (м, 3H); т.пл.: 187-189°C; МС m/z 364,2 [M+H]⁺
161	6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N^2-(4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d_6) δ 8,29 (ушир.с, 1H), 7,71 (д, J=9,14 Гц, 2H), 7,61 (дд, J=4,89, 8,67 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=2,36, 9,30 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=0,95, 2,52 Гц, 1H), 6,82-6,93 (д, J=9,14 Гц, 2H), 6,47 (ушир.с, 2H), 6,21 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,09 (кв, J=7,46 Гц, 2H), 1,30-1,41 (м, 3H); т.пл.: 166-168°C; МС m/z 380,2 [M+H]⁺
162	N^2-[4-(диметиламино)фенил]-6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d_6) δ 8,12 (ушир.с, 1H), 7,51-7,68 (м, 4H), 7,36 (дд, J=2,52, 9,46 Гц, 1H), 6,94-7,09 (м, 1H), 6,71 (д, J=8,51 Гц, 2H), 6,40 (ушир.с, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,07 (кв, J=7,46 Гц, 2H), 2,77-2,96 (м, 6H), 1,32 (т, J=7,57 Гц, 3H); т.пл.: 230-232°C; МС m/z 392,3 [M+H]⁺
163	6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N^2-(3-фторфенил)пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d_6) δ 8,73 (ушир.с, 1H), 7,98 (д, J=12,61 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=4,89, 8,67 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=2,52, 9,46 Гц, 1H), 7,20-7,32 (м, 1H), 6,97-7,11 (м, 1H), 6,63-6,79 (м, 3H), 6,29 (с, 1H), 3,09 (кв, J=7,57 Гц, 2H), 1,30-1,41 (м, 3H); т.пл.: 169-171°C; МС m/z 367,0 [M+H]⁺
164	N^2-(3-хлорфенил)-6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин

	¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,69 (с, 1H), 8,06-8,17 (м, 1H), 7,66-7,72 (м, 1H), 7,61 (дд, J=5,04, 8,83 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=2,36, 9,30 Гц, 1H), 7,26 (т, J=8,04 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=2,52, 8,67, 9,62 Гц, 1H), 6,97 (ддд, J=0,79, 2,05, 7,88 Гц, 1H), 6,68 (ушир.с, 2H), 6,30 (с, 1H), 3,02-3,22 (м, 2H), 1,33-1,37 (м, 3H); т.пл.: 170-172°C; МС m/z 383,0 [M+H] ⁺
165	6-(2-этил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -(3-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,47 (с, 1H), 7,55-7,68 (м, 2H), 7,39 (дд, J=2,52, 9,46 Гц, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,15 (т, J=8,20 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=2,52, 8,83, 9,77 Гц, 1H), 6,59 (ушир.с, 2H), 6,51-6,56 (м, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,09 (кв, J=7,36 Гц, 2H), 1,25-1,40 (т, J=7,40 Гц, 3H); т.пл.: 133-135°C; МС m/z 379,0 [M+H] ⁺
166	6-(2-этил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -(3-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,38 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,56-7,66 (м, 2H), 7,40 (дд, J=2,52, 9,46 Гц, 1H), 7,14 (т, J=7,88 Гц, 1H), 7,00-7,09 (м, 1H), 6,78 (д, J=7,57 Гц, 1H), 6,54 (ушир.с, 2H), 6,24 (с, 1H), 3,10 (кв, J=7,57 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,41 Гц, 3H); т.пл.: 149-150°C; МС m/z 363,0 [M+H] ⁺
167	4-([4-амино-6-(2-этил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2-ил]амино)бензонитрил ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,01 (ушир.с, 1H), 8,09 (д, J=8,51 Гц, 2H), 7,53-7,76 (м, 3H), 7,30-7,44 (м, 1H), 7,05 (т, J=8,04 Гц, 1H), 6,75 (ушир.с, 2H), 6,36 (с, 1H), 3,09 (кв, J=7,25 Гц, 2H), 1,25-1,47 (м, 3H); т.пл.: 252-255°C; МС m/z 375,2 [M+H] ⁺
168	6-(2-этил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N ² -(3-фтор-4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,48 (ушир.с, 1H), 7,86-8,00 (м, 1H), 7,60 (дд, J=4,89, 8,67 Гц, 1H), 7,38 (дт, J=2,05, 10,01 Гц, 2H), 6,95-7,11 (м, 2H), 6,60 (ушир.с, 2H), 6,24 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,08 (кв, J=7,46 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,41 Гц, 3H); т.пл.: 129-131°C; МС m/z 397,0 [M+H] ⁺
174	N ² -(4-хлор-3-фторфенил)-6-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,30 (с, 1H), 8,57-8,73 (м, 1H), 8,04 (дд, J=5,04, 8,83 Гц, 1H), 7,94-7,99 (м, 1H), 7,89 (дд, J=2,52, 9,46 Гц, 1H), 7,82 (т, J=8,67 Гц, 1H), 7,47-7,53 (м, 1H), 7,18 (ушир.с, 2H), 6,78 (с, 1H), 3,14 (с, 3H); т.пл.: 258-260°C; МС m/z 389,2 [M+H] ⁺
175	N ² -(4-хлор-3-фторфенил)-6-(2-этил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,83 (с, 1H), 8,20 (дд, J=2,36, 12,77 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=4,89, 8,67 Гц, 1H), 7,52 (тд, J=1,22, 8,91 Гц, 1H), 7,33-7,42 (м, 2H), 7,05 (ддд, J=2,52, 8,67, 9,62 Гц, 1H), 6,74 (ушир.с, 2H), 6,32 (с, 1H), 3,09 (кв, J=7,36 Гц, 2H), 2,06 (тд, J=2,21, 4,41 Гц, 3H); т.пл.: 209-211°C; МС m/z 401,2 [M+H] ⁺

Пример 15. 6-(6-Фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил] пиримидин-2,4-диамин (соединение 1)





Стадия 1. 4-Фторпиридин-2-амин (8,57 г, 76,44 ммоль) и хлорацетон (12,99 г, 71,67 ммоль) предварительно смешивали и перемешивали в 250 мл круглодонной колбе при 0°C в течение 15 мин. Образовавшуюся в результате смесь разбавляли ацетонитрилом (80 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Ацетонитрил выпаривали, добавляли простой этиловый эфир (200 мл), с получением осадка, который отделяли фильтрованием. Полученное твердое вещество распределяли между дихлорметаном (300 мл) и NaHCO₃ (250 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное вещество отделяли колоночной хроматографией на силикагеле (1:1 этилацетат-гексан), с получением 6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (5,20 г, 46% выход) в виде стекловидного твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,95-7,99 (м, 1H), 7,46 (дд, J=5,04, 9,77 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,99-7,06 (м, 1H), 2,44 (д, J=0,63 Гц, 3H). МС (ES+) m/e 151,0 (100).

Стадия 2. Смесь 6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (445,0 мг, 2,97 ммоль), ди-трет-бутил(6-хлор-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-ил)имидодикарбоната (1,0 г, 5,78 ммоль), ацетата палладия(II) (33,4 мг, 0,149 ммоль), трифенилфосфана (46,7 мг, 0,178 ммоль), ацетата цезия (1,14 г, 5,94 ммоль) и DMA (5 мл) дегазировали тремя циклами вакуумного отсоса и продувки N₂. Полученную смесь нагревали до 100°C в течение одного часа, затем охлаждали, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаток растирали с простыми диэтиловым эфиром, с получением ди-трет-бутил[6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-ил]имидодикарбоната (706,0 мг, 83% выход).

Стадия 3. Раствор ди-трет-бутил[6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-ил]имидодикарбоната (140 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывали TFA (0,4 мл) при 0°C. Образовавшуюся в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Растворитель выпаривали, и остаточное вещество растирали с простыми диэтиловым эфиром, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (87,0 мг, 87% выход). Т.пл. 216-218°C.

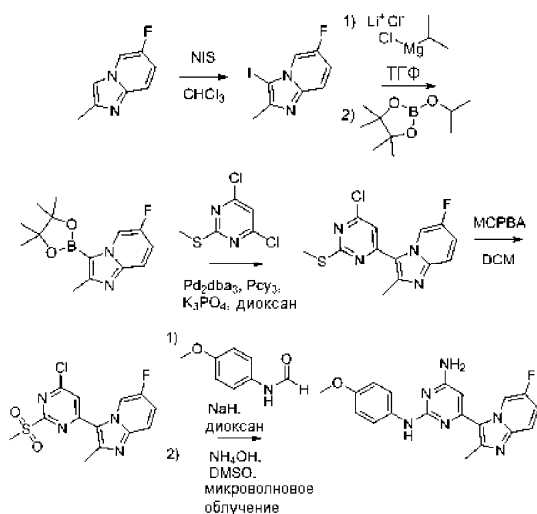
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,77 (дд, J=2,21, 5,67 Гц, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,51 Гц, 2H), 7,64 (дд, J=5,52, 9,62 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,51 Гц, 2H), 7,38-7,49 (м, 1H), 6,86 (ушир.с, 2H), 6,32 (с, 1H), 2,60 (с, 3H). МС (ES+) m/e 403,4 (100), 404,4 (30), 405,5 (10).

Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 15, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
2	N ² -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,91 (ушир.с, 1H), 9,48-9,67 (м, 1H), 7,91-8,01 (м, 1H), 7,82 (дд, J=8,83 Гц, 2H), 7,61-7,68 (м, 1H), 7,15 (д, J=8,83 Гц, 2H), 6,77-7,06 (т, J=72,50 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 2,68 (с, 3H); т.пл.: 189-190°C; МС m/z 401,5 [M+H] ⁺
9	6-(2-циклопропил-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N ² -[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]пиримидин-2,4-диамин

	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,72-9,85 (м, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,25-8,38 (м, 1H), 7,74-7,84 (м, 1H), 7,58-7,68 (м, 2H), 7,36-7,50 (м, 1H), 7,16-7,44 (т, J=70,00 Гц, 1H), 7,05 (ушир.с, 1H), 6,71 (с, 1H), 2,43-2,57 (м, 1H), 1,25 (м, 4H); т.пл.: 189-190°C; МС m/z 445,5 [M+H] ⁺
63	6-[2-(дифторметил)-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,79 (с, 1H), 10,10 (с, 1H), 9,57-9,63 (м, 1H), 8,09 (д, J=8,51 Гц, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,89-7,95 (м, 1H), 7,67-7,72 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,83 Гц, 1H), 7,22-7,43 (т, J=52,50 Гц, 1H); т.пл.: 242-245°C; МС m/z 439,4 [M+H] ⁺

Пример 16. 6-(6-Фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N²-(4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин (соединение 170)



Стадия 1. Смесь 6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (5,0 г, 33,33 ммоль), N-йодсукцинимид (5,28 г, 33,33 ммоль) и хлороформа (60 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Полученную смесь распределяли между дихлорметаном (250 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (150 мл).

Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное вещество промывали гексаном, с получением 6-фтор-3-йод-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (7,63 г, 83% выход). МС (ES+) m/e 277,4 (80), 278,0 (100).

Стадия 2. К раствору 6-фтор-3-йод-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (3,56 г, 12,90 ммоль) в ТГФ (25 мл) по каплям добавляли раствор комплекса изопропилмагнийхлорида и хлорида лития (12,0 мл, 1, 3М в ТГФ) при -78°C. После добавления, полученную смесь нагревали до 0°C и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Одной порцией добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан (3,12 г, 16,8 ммоль) при -78°C, затем полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч.

Стадия 3. Смесь 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидина (5,03 г, 25,8 ммоль), Pd₂dba₃ (916,0 мг, 0,645 ммоль), трициклогексилфосфина (361,2 мг, 1,3 ммоль), трехосновного фосфата калия (5,50 г, 25,80 ммоль), диоксана (25 мл) и воды (3,0 мл) дегазировали в атмосфере азота тремя циклами вакуумного отсоса и продувки N₂ и затем нагревали до 80°C в течение 3 ч. Полученный раствор охлаждали и выливали в воду (20 мл), затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное вещество отделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 1:4 этилацетат:дихлорметан, с получением 3-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (773,0 мг, 20% выход).

Стадия 4. К суспензии 3-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (515,0 мг, 1,67 ммоль) в DCM (5 мл) частями добавляли метахлорпероксибензойную кислоту (1,24 г, 7,19 ммоль) при 0°C. Образовавшуюся в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение одного часа, затем распределяли между DCM и насыщенным NaHCO₃. Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость, с получением 3-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (567,0 мг, 71% выход).

Стадия 5. Используя 3-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-2-метилимидазо[1,2-

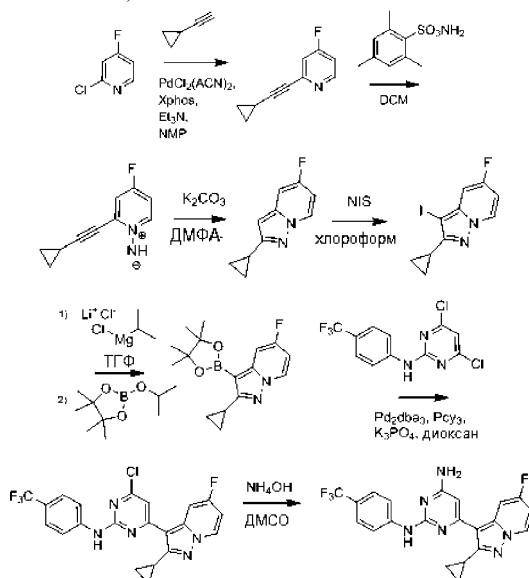
а)пиридин, указанное в заголовке соединения получали с применением методики, описанной в примере 26, стадия 1 и 2; т.пл. 197-199°C.

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 9,74-9,82 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 7,52 (дд, $J=5,36, 9,77$ Гц, 1H), 7,24-7,31 (м, 1H), 6,84-6,89 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 6,34 (с, 1H), 6,13 (ушир.с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,59 (с, 3H). МС (ES $^+$) m/z 365,2 (100).

Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 16, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
169	6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N 2 -(4-фторфенил)пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 9,79 (дд, $J=2,21, 5,67$ Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,76-7,91 (м, 2H), 7,55 (дд, $J=5,36, 9,77$ Гц, 1H), 7,26-7,38 (м, 1H), 6,96-7,08 (м, 2H), 6,46 (ушир.с, 2H), 6,37 (с, 1H), 2,61 (с, 3H); т.пл.: 250-253°C; МС m/z 355,2 [M+H] $^+$
171	6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N 2 -(4-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 9,80 (д, $J=3,47$ Гц, 1H), 8,21-8,46 (м, 1H), 7,67 (дд, $J=1,00, 8,83$ Гц, 2H), 7,50-7,58 (м, 1H), 7,25-7,33 (м, 1H), 7,09 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 6,37 (с, 1H), 6,19 (ушир.с, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,28 (с, 3H); т.пл.: 217-220°C; МС m/z 350,2 [M+H] $^+$
172	N 2 -(4-хлорфенил)-6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 9,78 (дд, $J=2,21, 5,67$ Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,88 (д, $J=8,83$ Гц, 2H), 7,55 (дд, $J=5,36, 9,77$ Гц, 1H), 7,29-7,36 (м, 1H), 7,23-7,27 (д, $J=8,83$ Гц, 2H), 6,43 (с, 1H), 6,41 (с, 2H), 2,62 (с, 3H); т.пл.: 243-246°C; МС m/z 371,1 [M+H] $^+$
173	6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N 2 -(3-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 9,83 (дд, $J=2,36, 5,83$ Гц, 1H), 8,58 (ушир.с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,52-7,64 (м, 2H), 7,28-7,37 (м, 1H), 7,14 (т, $J=7,72$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=7,57$ Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,37 (ушир.с, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,29 (с, 3H); т.пл.: 250-252°C; МС m/z 350,2 [M+H] $^+$

Пример 17. 6-(2-Циклопропил-5-фторпирозоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N 2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (соединение 107)



Стадия 1. Смесь 2-хлор-4-фторпиридина (7,13 г, 54,20 ммоль), этинилциклопропана (10,2 г, 81,31 ммоль), бис(ацетонитрил)дихлорпалладия(II) (352,4 мг, 1,35 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (649,0 мг, 1,36 ммоль) в NMP (40 мл) дегазировали тремя циклами вакуумного отсоса и продувки N_2 , затем добавляли триэтиламин (15,3 мл, 107,7 ммоль). Полученную смесь дегазировали и продували N_2 , затем нагревали до 60°C в течение ночи. Полученный раствор охлаждали и выливали в воду, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное вещество отделяли колоночной хроматографией, элюируя смесью 0:10% дихлорметан:гексан, с получением 2-(циклопропилэтинил)-4-фторпиридина в виде масла (6,0 г, 69% выход).

Стадия 2. К раствору 2-(циклопропилэтинил)-4-фторпиридина (291,0 мг, 1,81 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) порциями добавляли 2-[(аминоокси)сульфонил]-1,3,5-триметилбензол (584,0 мг, 2,72 ммоль) при 0°C. Образовавшаяся в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 дней. Растворитель удаляли с использованием тока N_2 , с получением неочищенной смеси.

Стадия 3. К неочищенной смеси в ДМФА (3 мл) добавляли K_2CO_3 (500,1 мг, 3,62 ммоль) при 0°C. Образовавшаяся в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч, затем распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное вещество отделяли колоночной хроматографией, элюируя смесью 0:10% этилацетат:дихлорметан, с получением 2-циклопропил-5-фторпиразоло[1,5-а]пиридина в виде масла (204,1 мг, 64% выход).

Стадия 4. Смесь 2-циклопропил-5-фторпиразоло[1,5-а]пиридина (194,0 мг, 1,10 ммоль), N-йодсукцинимид (247,7 мг, 1,10 ммоль) в хлороформе (2 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Полученную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное вещество отделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 1:1 дихлорметан:гексан, затем 1% метанолом в смеси 1:4 этилацетат:дихлорметан, с получением 2-циклопропил-5-фтор-3-йодпиразоло[1,5-а]пиридина (329,0 мг, 98% выход).

Стадия 5. Применяя методику, описанную в примере 10, стадия 3, 2-циклопропил-5-фтор-3-йодпиразоло[1,5-а]пиридин, получали 2-циклопропил-5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин (95,0 мг, 37% выход).

Стадия 6. Применяя методику, описанную в примере 10, стадия 4, получали указанное в заголовке соединение; т.пл. 130-132°C.

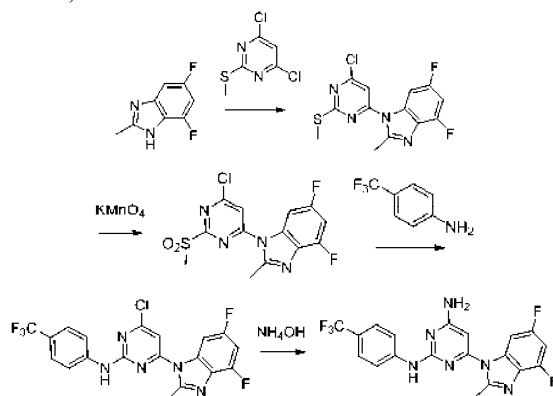
1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,75 (с, 1H), 8,45-8,58 (м, 1H), 8,04-8,20 (м, 3H), 7,57 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 6,85 (дт, $J=3,00, 7,33$ Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,19 (ушир.с, 2H), 2,38-2,46 (м, 1H), 1,04-1,11 (м, 4H).

Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 17, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
106	6-(2-циклопропил-5-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин 1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,74 (ушир.с, 1H), 8,31 (д, $J=7,57$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=8,83$ Гц, 2H), 7,47-7,73 (м, 3H), 6,47-6,77 (м, 2H), 6,18 (ушир.с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,34-2,47 (м, 1H), 0,96-1,18 (м, 4H); т.пл.: 172-174°C
111	6-(2-этил-5-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин

	^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,72 (с, 1H), 8,51-8,63 (м, 1H), 8,13 (дд, $J=2,68, 10,25$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 6,86 (дт, $J=2,84, 7,41$ Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,18 (ушир.с, 2H), 3,08 (кв, $J=7,57$ Гц, 2H), 1,35 (т, $J=7,57$ Гц, 3H); т.пл.: 153-157°C
117	3-(6-амино-2-([4-(трифторметил)фенил]амино)пиримидин-4-ил)-2,5,6-триметилпиразоло[1,5-с]пиримидин-7(6H)-он т.пл.: 270-273°C; МС m/z 430,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
126	6-(2-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-N ² -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,64 (с, 1H), 8,48 (дд, $J=0,95, 6,94$ Гц, 1H), 8,28-8,41 (м, 1H), 8,15 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 7,29 (ддд, $J=1,26, 6,78, 8,99$ Гц, 1H), 6,91 (дт, $J=1,26, 6,78$ Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,15 (ушир.с, 2H), 2,37-2,58 (м, 1H), 1,00-1,19 (м, 4H); т.пл.: 181-183°C

Пример 18. 6-(4,6-Дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (соединение 34)



Стадия 1. К 5,7-Дифтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазолу (600 мг, 3,57 ммоль) добавляли 4,6-дихлор-2-(метилтио)пиримидин (1,4 г, 7 ммоль), Cs_2CO_3 (1,3 г, 4 ммоль) и ацетонитрил (20 мл).

Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 25 мин, охлаждали и разбавляли дихлорметаном, затем фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (используя градиент смеси этилацетат:гексан от 1:10 до 1:2), с получением 1-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-4,6-дифтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазола (0,70 г, 60%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 2. К 1-(6-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)-4,6-дифтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазолу добавляли дихлорметан (10 мл), ацетонитрил (10 мл), воду (10 мл) и KMnO_4 (0,47 г, 3 ммоль), с последующим добавлением водного раствора серной кислоты (1 мл, 4Н). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, обесцвечивали NaHSO_3 , затем нейтрализовали избытком KOAc и экстрагировали дихлорметаном. Продукт концентрировали в вакууме, с получением 1-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-4,6-дифтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазола в виде не совсем белого твердого вещества (818 мг, 107%).

Стадия 3. К 1-(6-Хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-4,6-дифтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазолу добавляли 4-(трифторметил)анилин (640 мг, 4 ммоль), ДМФА (2 мл) и ТГФ (6 мл). Полученную реакционную смесь охлаждали до -60°C, затем добавляли раствор KOt-Bu (1М) в ТГФ (5 мл, 5 ммоль). Спустя один час при -60°C, реакцию гасили AcOH , затем полученный раствор разбавляли водой и фильтровали, с получением неочищенного 4-хлор-6-(4,6-дифтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин.

Стадия 4. Неочищенное вещество нагревали в герметичной пробирке с ДМСО (2 мл), ацетонитрилом (10 мл) и NH_4OH (3 мл) при 110°C (нагревающий температурный блок) в течение 17 ч. Полученную реакционную смесь разбавляли водой, затем фильтровали и очищали хроматографией на силикагеле (используя градиент смеси этилацетат:гексан от 1:2 до смеси этилацетат:метанол 10:1), с получением указанного в заголовке соединения за четыре стадии в виде белого твердого вещества (0,59 г, 39%).

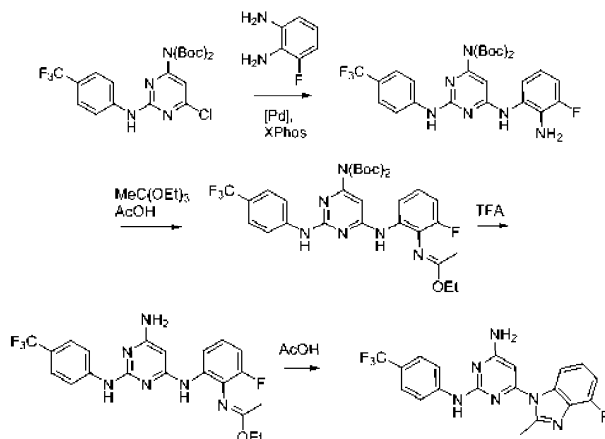
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,77 (с, 1H), 8,00 (д(AB), $J=8,8$ Гц, 2H), 7,59 (д(AB), $J=8,5$ Гц, 2H), 7,35 (дд, $J=8,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,21 (ушир.с, 2H), 7,17 (тд, $J=10,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 2,67 (с, 3H); МС

(ESI) M+1=421.

Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 18, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
49	N ² -[4-(диформетокси)фенил]-6-(5,7-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,39 (с, 1Н), 7,76 (д, J=9,1 Гц, 2Н), 7,34 (дд, J=9,1, 2,2 Гц, 1Н), 6,91-7,24 (м, 6Н), 6,07 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 2,53 (с, 3Н); МС m/z 419 [M+H] ⁺
51	N ² -[4-(диформетокси)фенил]-6-(4-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,40 (с, 1Н), 7,79 (д, J=9,1 Гц, 2Н), 7,41 (д(AB), J=7,9 Гц, 1Н), 7,24 (тд, J=8,2, 5,0 Гц, 1Н), 7,04-7,13 (м, 5Н), 7,11 (т, J=7,4, 7 Гц, 1Н), 6,12 (с, 1Н), 2,67 (с, 3Н); МС m/z 401 [M+H] ⁺
52	6-(4-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[3-метил-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,65 (с, 1Н), 7,89 (ушир.с, 1Н), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,44 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,24 (тд, J=8,1, 4,9 Гц, 1Н), 7,19 (ушир.с, 2Н), 7,08 (дд, J=10,7, 8,2 Гц, 1Н), 6,19 (с, 1Н), 2,68 (с, 3Н), 2,36 (с, 3Н); МС m/z 417 [M+H] ⁺
53	6-(2,6-диметил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N ² -[3-метил-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,63 (с, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,78 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,15 (ушир.с, 2Н), 7,08 (дд, J=8,2, 0,9 Гц, 1Н), 6,18 (с, 1Н), 2,65 (с, 3Н), 2,41 (с, 3Н), 2,37 (с, 3Н); МС m/z 412 [M+H] ⁺
54	N ² -[4-(диформетокси)фенил]-6-(2,6-диметил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,35 (с, 1Н), 7,80 (д, J=9,1 Гц, 2Н), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,38 (с, 1Н), 6,99-7,09 (м, 3Н), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,11 (т, J=7,4, 7 Гц, 1Н), 6,09 (с, 1Н), 2,62 (с, 3Н), 2,40 (с, 3Н); МС m/z 397 [M+H] ⁺
60	N ² -[4-(диформетокси)фенил]-6-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,38 (с, 1Н), 7,75-7,82 (м, 2Н), 7,28-7,34 (м, 1Н), 7,14 (тд, J=10,4, 2,2 Гц, 1Н), 7,08 (ушир.с, 2Н), 7,07 (д, J=9,1 Гц, 2Н), 7,10 (т, J=7,4, 7 Гц, 1Н), 6,11 (с, 1Н), 2,65 (с, 3Н); МС m/z 419 [M+H] ⁺

Пример 19. 6-(4-Фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (соединение 35)



Стадия 1. К ди-трет-бутил(6-хлор-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-ил)имидодикарбонату (104 мг, 0,21 ммоль) добавляли 3-фторбензол-1,2-диамин (50 мг, 0,4 ммоль), XPhos (6 мг, 6%), Pd₂dba₃ (6 мг, 3%), K₃PO₄ (90 мг, 2 эквив.) и DME (1 мл). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение одного часа и охлаждали, затем добавляли AcOH (1 мл) и триэтилортоацетат (1 мл). Полученную реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 14 ч, затем распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили и очищали хроматографией на силикагеле (используя градиент смеси этилацетат:гексан от 1:10 до 1:4), с получением ди-трет-бутил(6-{(2-амино-3-фторфенил)амино}-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-ил)имидодикарбоната в воде желтого маслянистого вещества (96 мг).

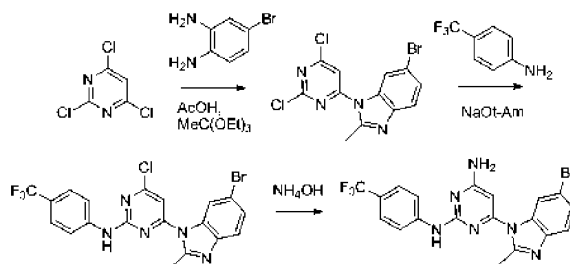
Стадия 2. ди-трет-Бутил(6-{(2-амино-3-фторфенил)амино}-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-ил)имидодикарбонат растворяли в TFA (1 мл) и выдерживали при комнатной температуре в течение одного часа. Полученную реакционную смесь растворяли в простом эфире и осаждали гексаном, затем промывали простым эфиром, с получением (Е)-этил N-2-(6-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-иламино)-6-фторфенилацетимидаата (моно-TFA соль) в виде белого твердого вещества (46 мг, 39%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,01 (ушир.с, 1H), 8,98 (ушир.с, 1H), 7,82 (д(AB), J=7,9 Гц, 2H), 7,57 (д(AB), J=8,5 Гц, 2H), 7,31-7,40 (м, 1H), 7,09-7,18 (м, 2H), 5,42 (ушир.с, 1H), 4,20 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 1,75 (с, 3H), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (ESI) M+1=449.

Стадия 3. К (Е)-этил N-2-(6-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-иламино)-6-фторфенилацетимидаату (моно-TFA соль) (31 мг, 0,055 ммоль) добавляли AcOH (1 мл). Полученный раствор нагревали до 120°C (нагревающий температурный блок) в течение 5 мин, разбавляли водным NH₄OH, затем фильтровали и промывали водой, с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (21 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,77 (с, 1H), 7,93-8,04 (д(AB), J=8,5 Гц, 2H), 7,55-7,61 (д(AB), J=8,5 Гц, 2H), 7,43 (дд, J=8,2, 0,6 Гц, 1H), 7,25 (тд, J=8,1, 4,9 Гц, 1H), 7,21 (ушир.с, 2H), 7,09 (дд, J=10,6, 7,7 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 2,68 (с, 3H); МС (ESI) M+1=403.

Пример 20. 6-(6-Бром-2-метил-1H-бензоимидазол-1-ил)-N2-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (соединение 41)



Стадия 1. К 4-бромбензол-1,2-диамина (1,46 г, 7,8 ммоль) добавляли ДМФА (12 мл). Полученный раствор охлаждали до -60°C, затем добавляли 2,4,6-трихлорпиримидин (1,03 мл, 9 ммоль), с последующим добавлением NaOt-Am (2,5М раствор в ТГФ, 6,9 мл, 2,2 эквив.). Спустя один час при -60°C, добавляли AcOH (5 мл), затем триэтилортоацетат (5 мл), и полученную реакционную смесь нагревали до 60°C в течение одного часа. Полученную смесь затем распределяли между водой и дихлорметаном, органический слой очищали хроматографией на силикагеле (используя градиент смеси этилацетат:гексан:дихлорметан от 1:20:1 до 1:4:1), затем промывали простым эфиром, с получением 6-бром-1-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазола (более полярный изомер по данным как ТСХ, так и ОФ-СЭЖХ) в виде коричневого твердого вещества (770 мг, 28%). Структуру подтверждали анализом NOESY ЯМР.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H).

Стадия 2. К 6-бром-1-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазолу (235 мг, 0,65 ммоль) добавляли 4-(трифторметил)анилин (161 мг, 1 ммоль) и ДМФА (1 мл). Полученную реакционную смесь охлаждали до -60°C и добавляли NaOt-Am (2,5М раствор в ТГФ, 6 мл, 2,2 эквив.). Спустя 20 мин, полученную реакционную смесь гасили AcOH, разбавляли водой, затем осадок твердого вещества отфильтровывали и очищали хроматографией на силикагеле (используя градиент смеси этилацетат:гексан от 1:4 до 1:0).

Низкополярный изомер промывали простым эфиром, с получением 4-(6-бром-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-6-хлор-N-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амин (52 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (с, 1H), 8,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47-7,48 (м, 1H), 7,46 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H).

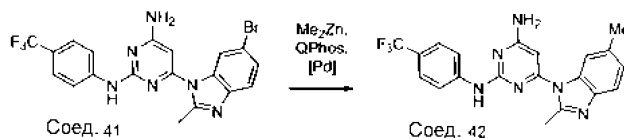
Структуру более полярного изомера подтверждали анализом NOESY ЯМР как 6-(6-бром-2-метил-

1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-хлор-N-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4-амин (160 мг светло-желтого твердого вещества).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,72 (с, 1H), 7,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 2,69 (с, 3H).

Стадия 3. К 4-(6-бром-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-6-хлор-N-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-амину (50 мг, 0,1 ммоль) добавляли ДМСО (0,5 мл) и NH₄OH (0,5 мл). Полученную реакционную смесь нагревали в герметичной пробирке при 110°C (нагревающий температурный блок) в течение 21 ч, разбавляли водой, затем фильтровали и промывали водой, затем гексаном, с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 95%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ESI) M+1=463.

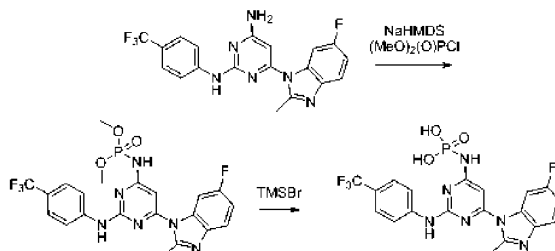
Пример 21. 6-(2,6-диметил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N₂-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамин (соединение 42)



Смесь соединения 41 (40 мг, 0,09 ммоль), QPhos (6 мг, 0,1 эквив.), Pd₂dba₃ (4 мг, 0,05 эквив.), ТГФ (3 мл) и Me₂Zn (1М раствор в гептане, 0,5 мл, 0,5 ммоль) (с выделением газа) перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, затем при 50°C в течение одного часа. Полученную смесь разбавляли EtOAc, затем водой (100 капель) и добавляли MeOH. Полученную смесь фильтровали через тонкий рыхлый слой силикагеля, затем концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (используя градиент смеси этилацетат:гексан от 1:2 до EtOAc:MeOH 10:1) и промывали простым эфиром, с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (18 мг, 50%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,48 (ушир.с, 1H), 7,78 (д(AB), J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (д(AB), J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,91 (ушир.с, 1H), 6,84 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); МС (ESI) M+1=399.

Пример 22. [6-(6-Фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино} пиримидин-4-ил]фосфорамидиновая кислота (соединение 99)



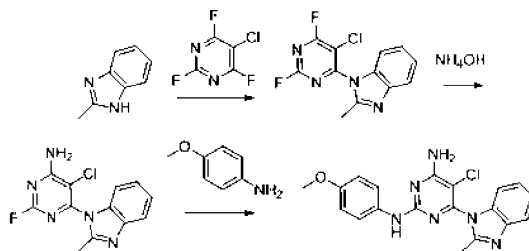
Стадия 1. К 6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N²-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4-диамину (164 мг, 0,41 ммоль) добавляли ТГФ (2 мл, охлажденный до -60°C), NaHMDS (1М раствор в ТГФ, 0,9 мл, 0,9 ммоль) и диметилфосфорохлоридат (0,065 мл, 0,6 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до -10°C около 30 мин, затем гасили уксусной кислотой и распределяли между водой и EtOAc. Органический слой очищали хроматографией на силикагеле (используя градиент смеси этилацетат:гексан от 1:1 до EtOAc:MeOH 10:1) и промывали простым эфиром, с получением диметил 6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илфосфорамидата в виде белого твердого вещества (138 мг, 66%).

¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ 9,32 (ушир.с, 1H), 8,44 (ушир.д, J=9,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,61 (дд, J=8,5, 4,7 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,8, 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,74 (с, 3H).

Стадия 2. Диметил 6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илфосфорамидат суспендировали в ацетонитриле (3 мл) и добавляли TMSYBr (0,36 мл, 2,7 ммоль) при комнатной температуре. Спустя один час при комнатной температуре, полученную реакционную смесь оставляли в течение 15 ч при 4°C. Полученную реакционную смесь концентрировали, затем подвергали воздействию ультразвука со смесью вода:гексан и фильтровали, с получением указанного в заголовке соединения (110 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,95 (с, 1H), 9,03 (д, J=9, 1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=8,8, 4,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,50 (дд, J=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=9,5, 1,9 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 2,70 (с, 3H); МС (ESI) M+1=483.

Пример 23. 5-Хлор-N₂-(4-метоксифенил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамин (соединение 197)



Стадия 1. К 2-метил-1H-бензо[d]имидазолу (493 мг, 3,7 ммоль) добавляли K_2CO_3 (515 мг, 3,7 ммоль) и ACN (5 мл). Полученную смесь охлаждали до $-60^\circ C$, затем добавляли 5-хлор-2,4,6-трифторпиримидин (1,2 мл, 3 экв.), и полученную реакционную смесь нагревали до $10^\circ C$ при перемешивании около 3 ч.

Очистка хроматографией на силикагеле обеспечивала основной, несколько нестабильный, более полярный изомер 1-(5-хлор-2,6-дифторпиримидин-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазола в виде неочищенного маслянистого вещества (450 мг).

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,65-7,72 (м, 1H), 7,39-7,44 (м, 1H), 7,25-7,33 (м, 2H), 2,56 (с, 3H).

Менее полярные фракции представляли собой изомерный 1-(5-хлор-4,6-дифторпиримидин-2-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол в виде белого твердого вещества (23 мг).

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,14-8,19 (м, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,36 (перекр. квинт., $J=7,6$, 1,4 Гц, 2H), 2,84 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 166,3 (дд, $J=251,6$, 12,7 Гц), 152,2, 151,4 (т, $J=21,8$, Гц), 142,2, 132,7, 124,2, 124,0, 119,0, 114,6, 96,8 (т, $J=32,7$, Гц), 18,3.

Стадия 2. К неочищенному 1-(5-хлор-2,6-дифторпиримидин-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазолу (450 мг) добавляли ACN (5 мл) с последующим добавлением NH_4OH (1 мл). Спустя 5 мин при комнатной температуре, полученную реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, растворяли в простом эфире и осаждали гексаном, с получением 5-хлор-2-фтор-6-(2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (257 мг).

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,72 (ушир.с, 1H), 8,11 (ушир.с, 1H), 7,60-7,67 (м, 1H), 7,20-7,32 (м, 3H), 2,49 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 164,4 (д, $J=19,1$ Гц), 159,7 (д, $J=210,7$ Гц), 152,5 (д, $J=19,1$ Гц), 150,5, 142,2, 134,0, 122,8, 122,6, 118,7, 111,0, 106,2 (д, $J=8,2$ Гц), 14,0.

Стадия 3. К 5-хлор-2-фтор-6-(2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиримидин-4-амину (241 мг, 0,87 ммоль) добавляли 4-метоксианилин (369 мг, 3 ммоль) и NMP (2 мл). Полученную реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при $160^\circ C$ в течение 30 мин, разбавляли водой, затем образовавшийся в результате осадок очищали хроматографией на силикагеле и промывали смесью простой эфир/ $EtOAc$, с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (230 мг, 70%).

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,29 (с, 1H), 7,55-7,65 (м, 3H), 7,4 (ушир.с, 2H), 7,17-7,25 (м, 3H), 6,82 (арр. Д, $J=9$, 1 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,49 (ушир.с, 3H).

Пример 24. N2-(4-Хлорфенил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин (соединение 198).

Стадия 1. Раствор 4-амино-6-хлор-2-метилтиопиримидина.

(8,64 г, 49,2 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (636 мг, 5,21 ммоль) в дихлорметане (60 мл) обрабатывали небольшими порциями ди-трет-бутилкарбоната (23,6 г, 108 ммоль) около 30 мин. Полученному раствору давали перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 12 ч, разбавляли дихлорметаном (150 мл), промывали дважды водой (200 мл) с последующим добавлением насыщенного раствора соли (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Образовавшееся в результате твердое вещество растирали со смесью 1:1 пентан:простой эфир, отделяли фильтрованием и сушили в вакууме, с получением 4-бис(трет-бутоксикарбонил)амино-6-хлор-2-метилтиопиримидина в виде воскообразного не совсем белого твердого вещества (12,19 г, 32,4 ммоль, 66%); т.пл. $90-91^\circ C$; TSCX R_f 0,30 (10:90 этилацетат-гексан).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48 (1H, с), 2,49 (3H, с), 1,55 (18H, с).

Стадия 2. Смесь 4-бис(трет-бутоксикарбонил)амино-6-хлор-2-метилтиопиримидина (1,581 г, 4,21 ммоль), пинаколинового эфира 3,5-диметилизоксазол-4-бороновой кислоты (939 мг, 4,21 ммоль), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен/дихлорпалладий(II)-дихлорметан (217 мг, 0,266 ммоль) и водного раствора карбоната натрия (4,2 мл, 2,0H, 8,4 ммоль) в диоксане (20 мл) дегазировали тремя циклами вакуумного отсоса и продувки N_2 . Полученную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч, затем охлаждали и распределяли между водой и дихлорметаном (100 мл каждый). Органический слой отделяли, сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Остаточное вещество отделяли колоночной хроматографией на силикагеле (10:90 этилацетат:гексан), с получением 4-бис(трет-бутоксикарбонил)амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метилтио)пиримидина в виде не совсем белого твердого вещества (920 мг, 2,11 ммоль, 50%); т.пл. $88-89^\circ C$; TSCX R_f 0,12 (10:90 этилацетат:гексан).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,50 (1H, c), 2,66 (3H, c), 2,52 (3H, c), 2,49 (3H, c), 1,56 (18H, c).

Стадия 3. Раствор 4-бис(трет-бутоксикарбонил)амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метилтио)пиримидина (920 мг, 2,11 ммоль) в дихлорметане (50 мл) обрабатывали небольшими порциями м-хлорпербензойной кислоты (1,86 г, приблизительно 70% масс./масс., 7,54 ммоль) около 20 мин. Полученной смеси давали перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 12 ч, разбавляли дихлорметаном (150 мл), затем промывали дважды водным раствором Na_2CO_3 (150 мл, 2Н), водой (150 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Неочищенный 4-бис(трет-бутоксикарбонил)амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пиримидин использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: т.пл. 111-113°C.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (1H, c), 3,28 (3H, c), 2,75 (3H, c), 2,55 (3H, c), 1,59 (18H, c).

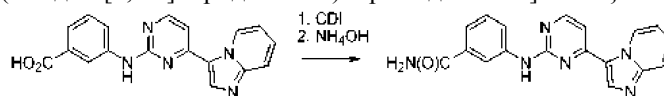
Стадия 4. Смесь 4-бис(трет-бутоксикарбонил)амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(метилсульфонил)пиримидина (235 мг, 0,502 ммоль) и N-(4-хлорфенил)формамида (158 мг, 1,02 ммоль) в диоксане (5 мл) обрабатывали гидридом натрия (80 мг, 3,33 ммоль, предварительно промытый, не содержащий масла). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч, обрабатывали метанолом (1 мл), затем перемешивали в течение дополнительного часа. Полученную смесь выливали в воду (30 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (30 мл). Экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли (30 мл каждый) и объединяли, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и жидкости выпаривали. К неочищенному веществу добавляли дихлорметан (10 мл), и полученную смесь обрабатывали трифторуксусной кислотой (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч, жидкости выпаривали и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Экстракт сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и упаривали остаточную жидкость. Неочищенный продукт очищали растиранием в простом эфире, отделяли фильтрованием и сушили в вакууме, с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка (42 мг, 0,133 ммоль, 26%); т.пл. 120-122°C;

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,42 (1H, ушир.с), 7,82 (2H, д, $J=8,9$ Гц), 7,31 (2H, д, $J=8,9$ Гц), 7,02 (2H, ушир.с), 6,15 (1H, c), 2,40 (3H, c), 2,32 (3H, c). МС (ES+) m/e 318,2 (35), 316,2 (100).

Дополнительные соединения формулы (I) или их формы, описанные в данном описании, могут быть получены согласно методике примера 24, заменяя соответствующие исходные соединения, реагенты и реакционные условия:

Соед.	Название и данные
3	N^2 -[4-(трифторметил)фенил]-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамин МС m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$
189	6-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)- N^2 -(4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92 (1H, v ушир.), 7,62 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 6,93 (2H, ушир.с), 6,89 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 6,09 (1H, c), 3,75 (3H, c), 2,60 (3H, c), 2,39 (3H, c); т.пл.: 89-91°C; МС m/z 312,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
190	6-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)- N^2 -(4-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (1H, ушир.с), 7,65 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 7,08 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 6,71 (2H, ушир.с), 6,09 (1H, c), 2,61 (3H, c), 2,40 (3H, c), 2,27 (3H, c); МС m/z 297,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 25. 3-{[4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}бензамид (соединение 75)

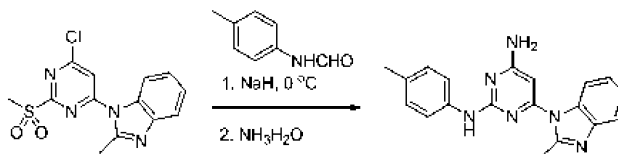


К 3-((4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)бензойной кислоте (40 мг, 0,12 ммоль) добавляли ACN (1 мл), CDI (избыток) и ДМФА (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, нагревали до 60°C в течение 1 ч и 20 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли гидроксид аммония (водный концентрат, 1 мл). Полученной реакционной смеси давали выстаиваться в течение 15 мин при комнатной температуре, затем полученное твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (28 мг, 70%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,10 (ушир.с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,45-8,48 (м, 1H), 8,19-8,25 (м, 1H), 7,94 (ушир.с, 1H), 7,90 (ушир.д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,43-7,46 (м,

1H), 7,41 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (ушир.с, 1H), 7,10 (т, J=6,6 Гц, 1H).

Пример 26. 6-(2-Метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N2-(4-метилфенил)пиримидин-2,4-диамин (соединение 128)



Стадия 1. Смесь 1-(6-хлор-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазола (317 мг, 0,982 ммоль) и N-п-толилформамида (146 мг, 1,08 ммоль) в 5 мл диоксана охлаждали до 0°C и обрабатывали гидридом натрия (предварительно промытый, не содержащий масла, 26 мг, 1,08 ммоль). Полученной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды, перемешивали в течение ночи, затем выливали в четыре объема воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), и экстракты промывали насыщенным раствором соли, затем объединяли и сушили над Na₂SO₄. Продукт фильтровали и упаривали, с получением N-(4-хлор-6-(2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиримидин-2-ил)-N-п-толилформамида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ES⁺): m/e 380 (35), 378 (100).

Стадия 2. N-(4-хлор-6-(2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиримидин-2-ил)-N-п-толилформамид растворяли в ДМСО (5 мл) и помещали в толстостенную пробирку, куда добавляли гидроксид аммония (конц.) (1 мл). Пробирку закупоривали и нагревали до 90°C в течение 48 ч, затем охлаждали и содержимое выливали в четыре объема воды. Образовавшийся в результате осадок отделяли фильтрованием, сушили в вакууме и растирали с небольшим количеством дихлорметана. Очищенный продукт отделяли фильтрованием и сушили в вакууме, с получением указанного в заголовке соединения (236 мг, 0,714 ммоль, 73% для 2 стадий): т.пл. 174-175°C.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,18 (1H, с), 7,68 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,67-7,61 (2H, м), 7,30-7,26 (2H, м), 7,07 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,01 (2H, ушир.), 6,13 (1H, с), 2,70 (3H, с), 2,27 (3H, с). МС (ES⁺): m/e 332,2 (20), 331,2 (100). МС (ES⁻): m/e 330,1 (20), 329,1 (100).

Биологические примеры

Следующие биологические примеры демонстрируют полезность соединений формулы (I) или их форм, описанных в данном описании, при ингибировании функции Bmi-1 и снижении уровня Bmi-1.

Пример 1. Сэндвич анализ ELISA.

Посев клеток и обработка соединения (день 1).

HT-1080 клетки высевали при 8000 клеток/лунка (50 мкл) в 96-луночные планшеты для культуры ткани. После того как клетки стали прикрепленными (3-4 ч), добавляли имеющиеся в наличии тестируемые соединения, 2× разведенные в 50 мкл DMEM, содержащей 1% ДМСО (конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%), и планшеты инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 40-48 ч.

Получение первых антител планшета ELISA (день 2).

Первые антитела (Millipore мышь, моноклональные мыши Bmi-1, клон F6, каталожный номер #05-637), разведенные до 2 мкг/мл в PBS, добавляли (100 мкл) в каждую лунку Nunc MaxiSorp 96-луночного планшета ELISA. Планшет накрывали плотной пластиной и давали выстаиваться в течение ночи.

Получение клеточного лизата (день 3).

Свежий лизатный буфер (1×) получали на день анализа следующим образом: 1 mM EDTA, 150 mM NaCl, 0,5% тритон-X 100, 10 mM NaF, 20 mM B-глицерофосфат, 1 mM DTT (в PBS, pH 7,2-7,4) и коктейль ингибитора HALT протеазы (1×)(каталожный номер #78410).

Лизисный буфер (1×, 40 мкл) добавляли в каждую лунку, и планшет встряхивали в течение 5-10 мин на орбитальном шейкере, давая возможность клеткам лизироваться, затем в каждую лунку добавляли разбавитель (1% BSA в PBS в 0,5% NP40)(100 мкл).

Стандартную кривую получали при следующих концентрациях Bmi-1: 8000, 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125 и 0 пг/мл. Стандартный рекомбинантный белок Bmi-1 (новые биопрепараты PCGF4 рекомбинантного белка (P01), каталожный номер # H00000648-P01), используемый для получения стандартной кривой, хранили при -80°C. После первого оттаивания, стандартный рекомбинантный белок разводили до 10 мг/мл в блокирующем буфере (1% BSA в PBS; BSA: научный каталог Фишера #1600-100). Брали аликвоты и замораживали при -80°C. Данные аликвоты могут храниться при 4°C и повторно после первого оттаивания, но только 1-2 раза в неделю. Стандартный рекомбинантный белок содержал GST-функциональную мишень, которая проявляется приблизительно на 70 кДа при вестерн-блот анализе.

Анализ ELISA (день 3).

Полученные планшеты ELISA промывали 3× промывным буфером (0,05% Tween-20 в PBS). Конечную смывку удаляли из планшета, и планшет сушили промоканием. В каждую лунку добавляли блокирующий буфер (300 мкл)(1% BSA в PBS). Планшет накрывали плотной пластиной и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Блокированный планшет промывали 3× промывным буфером, затем конечную смывку удаляли, и планшет сушили промоканием. Добавляли предварительно получен-

ные образцы и стандарты (100 мкл/лунка), и планшет накрывали плотной пластиной и инкубировали при 4°C в течение ночи.

Анализ ELISA (день 4).

Полученные планшеты ELISA удаляли из инкубации и давали выстаиваться при комнатной температуре в течение 30 мин, затем промывали и сушили промоканием. В каждую лунку добавляли вторые антитела (клетки сигнальной системы кролика анти-Bmi-1, каталожный номер # 2830), разведенные до 1:600 в блокирующем буфере (100 мкл), за исключением случаев, необходимых для сопутствующего контроля лунок. Планшет накрывали плотной пластиной и инкубировали в течение 1,5 ч при комнатной температуре.

Планшет ELISA промывали и сушили промоканием, как описано выше. В каждую лунку добавляли третьи антитела (клетки сигнальной системы HRP, конъюгированные с анти-кроличьим IgG (клеточная передача сигналов, каталожный номер #:7074), разведенные до 1:300 в блокирующем буфере (100 мкл), за исключением случаев, необходимых для сопутствующего контроля лунок. Планшет инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре.

Планшет промывали и сушили промоканием, затем добавляли предварительно полученный субстрат TMB (набор субстратов TMB, Pierce каталожный номер #34021)(полученный смешиванием реагентов набора 1:1)(100 мкл) в каждую лунку. Планшет инкубировали в течение 20-30 мин при комнатной температуре в темноте, затем в каждую лунку добавляли стоп-раствор (2М серная кислота в воде)(50 мкл). Планшеты считывали при OD450 (экспериментальный) и OD570 (ссылочный).

Как показано в таблице 1, значения EC_{50} ELISA для Bmi-1 белка, приведенные для тестируемых соединений формулы (I) или их форм, описанных в данном описании, от $>0,1$ мкМ до $\leq 3,0$ мкМ обозначены одной звездочкой (*), значения EC_{50} от $>0,01$ мкМ до $\leq 0,1$ мкМ обозначены двумя звездочками (**), значения EC_{50} от $>0,001$ мкМ до $\leq 0,01$ мкМ обозначены тремя звездочками (***) и значения $EC_{50} \leq 0,001$ мкМ обозначены четырьмя звездочками (****).

Таблица 1

Соед.	EC_{50}	Соед.	EC_{50}	Соед.	EC_{50}
1	***	68	*	134	***
2	***	69	**	135	**
3	***	70	**	136	***
4	**	71	**	137	*
5	**	72	**	138	*
6	*	73	*	139	*
7	**	74	*	140	*
8	*	75	*	141	*
9	***	76	**	142	***

10	**	77	**	143	*
11	**	78	**	144	***
12	**	79	**	145	*
13	*	80	**	146	*
14	**	81	*	147	*
15	*	82	**	148	***
16	*	83	**	149	***
17	*	84	**	150	***
18	*	85	**	151	***
19	*	86	*	152	*
20	**	87	**	153	***
21	*	88	***	154	**
22	**	89	**	155	***
23	**	90	**	156	**
24	*	91	**	157	**
25	*	92	**	158	***
26	**	93	**	159	*
27	**	94	**	160	***
28	***	95	**	161	***
29	**	96	*	162	**
30	*	97	**	163	*
31	***	98	**	164	*
32	**	99	**	165	*
33	**	100	***	166	*
34	**	101	***	167	*
35	**	102	**	168	***
36	*	103	**	169	*
37	**	104	**	170	***
38	*	105	**	171	***
39	**	106	*	172	***
40	**	107	*	173	*
41	**	108	*	174	**
42	**	109	**	175	**
43	**	110	*	176	**
44	**	111	**	177	**
45	**	112	*	178	***
46	*	113	**	179	**
47	*	114	**	180	***
48	**	115	*	181	***
49	*	116	*	182	**
50	**	117	*	183	**
51	**	118	*	184	*
52	*	119	*	185	**
53	**	120	**	186	**
54	***	121	**	187	**
55	**	122	**	188	**
56	*	123	**	189	*
57	**	124	**	190	*
58	*	125	**	191	*
59	*	126	*	192	*
60	**	127	*	193	*
61	**	128	***	194	*
62	*	129	****	195	*
63	*	130	***	196	*
64	**	131	**	197	*
65	**	132	*	198	*
66	***	133	***	199	*
67	*				

Следующие публикации, включены посредством ссылки в настоящее описание для любой или всех целей, в той же самой степени, как если бы каждая индивидуальная публикация была полностью включена в настоящее описание:

1. M. J. Alkema, J. Wiegant, A. K. Raap, A. Berns, L. M. van, *Hum. Mol. Genet.* **2**, 1597 (1993).
2. Y. Haupt, M. L. Bath, A. W. Harris, J. M. Adams, *Oncogene* **8**, 3161-3164 (1993).
3. J. M. Adams, S. Cory, *Cancer Surv.* **15**, 119 (1992).
4. Y. Haupt, G. Barri, J. M. Adams, *Mol. Biol. Rep.* **17**, 17 (1992).
5. L. M. van, M. Frasc, E. Wientjens, A. Berns, *Nature* **353**, 353 (1991).
6. L. M. van et al., *Cell* **65**, 737 (1991).
7. J. J. Jacobs et al., *Genes Dev.* **13**, 2678 (1999).
8. B. Scheijen, J. Jonkers, D. Acton, A. Berns, *J. Virol.* **71**, 9 (1997).
9. J. J. Jacobs, K. Kieboom, S. Marino, R. A. DePinho, L. M. van, *Nature* **397**, 164 (1999).
10. P. R. Solomon et al., *Indian J. Med. Res.* **127**, 52 (2008).
11. B. Quesnel, C. Preudhomme, P. Fenaux, *Leuk. Lymphoma* **22**, 11 (1996).
12. S. Faderl et al., *Cytokines Cell Mol. Ther.* **5**, 159 (1999).
13. S. Faderl et al., *Clin. Cancer Res.* **5**, 1855 (1999).
14. S. W. Bruggeman et al., *Cancer Cell* **12**, 328 (2007).
15. S. J. Kuerbitz, J. Malandro, N. Compitello, S. B. Baylin, J. R. Graff, *Cell Growth Differ.* **10**, 27 (1999).
16. S. Liu et al., *Cancer Res.* **66**, 6063 (2006).
17. J. Wei, L. Zhai, J. Xu, H. Wang, *J. Biol. Chem.* **281**, 22537 (2006).
18. M. Courel, L. Friesenhahn, J. A. Lees, *Dev. Dyn.* **237**, 1232 (2008).
21. D. F. Dukers et al., *Am. J. Pathol.* **164**, 873 (2004).
22. F. M. Raaphorst et al., *Am. J. Pathol.* **157**, 709 (2000).
23. M. Sanchez-Beato et al., *J. Pathol.* **204**, 528 (2004).
24. S. Bea et al., *Blood* **93**, 4365 (1999).
25. M. S. Lindstrom, U. Klangby, K. G. Wiman, *Oncogene* **20**, 2171 (2001).
26. F. J. van Kemenade et al., *Blood* **97**, 3896 (2001).
27. F. M. Raaphorst, C. J. Meijer, A. P. Otte, *Cancer Res.* **62**, 618 (2002).
28. F. M. Raaphorst et al., *Am. J. Pathol.* **164**, 533 (2004).
29. V. Fernandez, E. Hartmann, G. Ott, E. Campo, A. Rosenwald, *J. Clin. Oncol.* **23**, 6364 (2005).

30. B. T. Spike, K. F. Macleod, *Cell Cycle* **4**, 42 (2005).
31. A. Dutton et al., *Blood* **109**, 2597 (2007).
32. M. Chowdhury et al., *Leukemia* **21**, 1116 (2007).
33. W. A. Dik et al., *Leukemia* **19**, 1948 (2005).
34. M. Sawa et al., *Int. J. Hematol.* **82**, 42-47 (2005).
35. J. Yang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **104**, 10494 (2007).
36. G. D. van et al., *Exp. Hematol.* **35**, 1538 (2007).
37. J. C. van Galen et al., *J. Clin. Pathol.* **60**, 167 (2007).
38. R. Kuppers, U. Klein, M. L. Hansmann, K. Rajewsky, *N. Engl. J. Med.* **341**, 1520 (1999).
39. A. A. Alizadeh et al., *Nature* **403**, 503 (2000).
40. C. P. Hans et al., *Blood* **103**, 275 (2004).
41. W. P. de Boer, J. J. Oudejans, C. J. Meijer, J. Lankelma, *Bioinfopmatics.* **19**, 2000 (2003).
42. S. Bea et al., *Cancer Res.* **61**, 2409 (2001).
43. G. V. Glinsky, O. Berezovska, A. B. Glinskii, *J. Clin. Invest* **115**, 1503-1521 (2005).
44. K. Mihara et al., *Rinsho Ketsueki* **48**, 659 (2007).
45. J. B. Arnes, K. Collett, L. A. Akslen, *Histopathology* **52**, 370 (2008).
46. I. B. Engelsen et al., *Br. J. Cancer* **98**, 1662 (2008).
47. V. Hayry et al., *Acta Neuropathol.* (2008).
48. V. Hayry et al., *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* (2008).
49. K. H. Huang, J. H. Liu, X. X. Li, L. B. Song, M. S. Zeng, Nan. Fang Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao. **27**, 973 (2007).
50. E. M. Hurt, B. T. Kawasaki, G. J. Klarmann, S. B. Thomas, W. L. Farrar, *Br.J. Cancer* **98**, 756 (2008).
51. J. H. Liu et al., *J. Surg. Oncol.* **97**, 267 (2008).
52. K. Mihara et al., *Blood* **107**, 305 (2006).
53. L. B. Song et al., *Cancer Res.* **66**, 6225 (2006).
54. H. Vekony et al., *J. Clin. Pathol.* **61**, 744 (2008).
55. H. Wang et al., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **134**, 535 (2008).
56. R. H. Breuer et al., *Neoplasia.* **6**, 736 (2004).

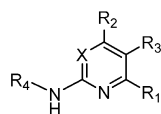
57. S. Vonlanthen et al., Br. J. Cancer **84**, 1372 (2001).
58. S. K. Li et al., J. Biol. Chem. (2008).
59. W. J. Guo, S. Datta, V. Band, G. P. Dimri, Mol. Biol. Cell **18**, 536 (2007).
60. K. Nowak et al., Nucleic Acids Res. **34**, 1745 (2006).
61. H. Cui et al., Am. J. Pathol. **170**, 1370-1378 (2007).
62. G. P. Dimri et al., Cancer Res. **62**, 4736 (2002).
63. M. K. Kang et al., Br. J. Cancer **96**, 126 (2007).
64. J. H. Kim et al., Cancer Lett. **203**, 217 (2004).
65. J. H. Kim et al., Breast **13**, 383-388 (2004).
66. H. Koga et al., Oncogene **18**, 3799 (1999).
67. N. Kozakowski, A. Soleiman, J. Pammer, Pathol. Oncol. Res. **14**, 9 (2008).
68. F. Zhang, L. Sui, T. Xin, Exp. Oncol. **30**, 70 (2008).
69. L. Liu, L. G. Andrews, T. O. Tollefsbol, Oncogene **25**, 4370-4375 (2006).
76. Park et al., 2003, Nature. 423:302-305.
77. Lessard et al., 2003, Nature 423:255-260.
78. Wiederschain et al., 2007, Mol Cell Biol. 27(13):4968-4967.
79. Reinisch et al., 2006, Histol Histopathol. 21:1143-1149.
80. Breuer et al., 2005, Lung Cancer. 48:299-306.

Независимо от того, приводится ли ссылочный документ в настоящем описании конкретно и индивидуально, определен ли как включенный посредством ссылки, все документы, приведенные в настоящем описании, являются включенными в настоящее описание посредством ссылки для любой или всех целей в той же самой степени, как если бы каждая индивидуальная ссылка была полностью включена в настоящее описание.

Хотя некоторые варианты осуществления подробно описаны выше, для специалиста в данной области будет вполне очевидно, что при их осуществлении возможны множественные модификации, не отходящие от существа этих вариантов. Все такие модификации предназначены для включения в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его форма, где

X представляет собой N или N, замещенный атомом кислорода с образованием N-оксида;

R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из 1H-пиразолила, 1,2-оксазолила, оксазолила, 1H-бензимидазолила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, пиразоло[1,5-c]пиримидинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, 1H-имидазо[4,5-b]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиримидинила и хинолинила, необязательно замещенный на атоме углерода члена кольца одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями R₅ или на атоме азота члена кольца атомом кислорода с образованием N-оксида;

R₂ представляет собой циано, галоген, гидроксил, amino, гидроксилamino, или P(O)(R₇)₂amino;

R₃ представляет собой водород или галоген;

R₄ представляет собой фенил, пиридинил или 1,3-бензодиоксилил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями R₆;

R₅ независимо выбран из галогена, оксо, C₁₋₈алкила, галоген-C₁₋₈алкила, гидроксил-C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, C₁₋₈алкокси-C₁₋₈алкила, amino, C₁₋₈алкилthio и C₁₋₈алкилсульфонила, C₃₋₁₄циклоалкила;

R₆ независимо выбран из циано, галогена, нитро, C₁₋₈алкила, амида, галоген-C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, галоген-C₁₋₈алкокси и C₁₋₈алкилаamino, (C₁₋₈алкил)₂amino;

R_7 независимо представляет собой гидроксил или $(C_{1-8} \text{ алкокси})_n$, где n равен целому числу от 1 до 5;

и где форма данного соединения выбрана из его соли, стереоизомера, рацемата, энантиомера и диастереомера.

2. Соединение по п.1, где R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил, выбранный из 1H-пиразолила, 1,2-оксазолила, 1H-бензимидазолила, пиразоло[1,5-а]пиридинила, пиразоло[1,5-с]пиримидинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, 1H-имидазо[4,5-б]пиридинила, имидазо[1,2-а]пиримидинила или хинолинила.

3. Соединение или его форма, выбранные из группы, состоящей из

6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина,

N^2 -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2,4-диамина,

N^2 -[4-(трифторметил)фенил]-6-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина,

6-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина,

N^2 -[4-(дифторметокси)фенил]-6-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,

4-хлор-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-амина,

6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина,

4-хлор-N-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2-амина, 6-(2-циклопропил-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)- N^2 -[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]пиримидин-2,4-диамина,

N^2 -[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-6-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,

N^2 -[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-6-(2-этил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,

6-(2-циклопропил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]пиримидин-2,4-диамина,

N^2 -[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,

N^2 -[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,

2-{[6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино} пиримидин-4-ил]амино} этанола,

2-{[2-{[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]амино}-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино} этанола,

2-{[2-{[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]амино}-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино} этанола,

4-хлор-6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-амина,

4-хлор-6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-амина,

6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина,

2-{[6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино} пиримидин-4-ил]амино} этанола,

N^4 -гидрокси-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина,

6-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина,

6-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина,

6-(хиолин-4-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина,

6-(2-этил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина,

6-(2-циклопропил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина,

[3-(6-амино-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино} пиримидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]метанола,

[3-(6-амино-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино} пиримидин-4-ил)-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]метанола,

4-хлор-N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-6-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2-амина,

6-(6-хлор-2-метил-1H-имидазо[4,5-б]пиридин-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина,

6-(6-хлор-2-этил-1H-имидазо[4,5-б]пиридин-1-ил)- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина,

6-[2-(дифторметил)-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил]- N^2 -[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-

[illegible]

[illegible]

6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-[4-(диметиламино)фенил]-6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-фторфенил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(3-хлорфенил)-6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-метилфенил)пиримидин-2,4-диамина,
 4-{[4-амино-6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2-ил]амино} бензонитрила,
 6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-фтор-4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N²-(4-фторфенил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N²-(4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N²-(4-метилфенил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(4-хлорфенил)-6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N²-(3-метилфенил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 5-фтор-N²-(4-метоксифенил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(4-хлорфенил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 5-фтор-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(4-метилфенил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(4-метилфенил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(4-хлорфенил)-6-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(4-метилфенил)-6-(2,5,6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(4-хлорфенил)-6-(2,5,6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(4-метоксифенил)-6-(2,5,6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(3-фтор-4-метоксифенил)-6-(2,5,6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(3-хлор-4-метоксифенил)-6-(2,5,6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-[4-(дифторметокси)фенил]-6-(2,5,6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-N²-(4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-N²-(4-метилфенил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(4-хлорфенил)-6-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(4-хлор-3-фторфенил)-6-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(3-хлорфенил)-6-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(4-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-метилфенил)пиримидин-2,4-диамина,
 6-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-(3-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамина,
 5-хлор-N²-(4-метоксифенил)-6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-2,4-диамина,
 N²-(4-хлорфенил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)пиримидин-2,4-диамина и
 3-оксида 6-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-
 диамина,

где форма данного соединения выбрана из его соли, стереоизомера, рацемата, энантиомера и диа-
 стереомера.

4. Соединение по п.3 или его форма, выбранное из группы, состоящей из
 метансульфоната 6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пирими-
 дин-2,4-диамина,
 гидрохлорида 6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-
 диамина метансульфоната,
 6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диамина,
 гидрохлорида 6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-
 диамина,
 гидробромида 6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-
 диамина,
 6-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N²-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2,4-диаминсульфата
 (2:1) и
 динарий [6-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-2-{[4-(трифторметил)фенил]амино} пири-
 мидин-4-ил]фосфорамидата.

