

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035349**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.05.29

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

(21) Номер заявки
201890142

(22) Дата подачи заявки
2013.11.21

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ ОБРАТНЫЕ ИНГИБИТОРЫ Bmi-1

(31) **61/728,907**

(32) **2012.11.21**

(33) **US**

(43) **2018.06.29**

(62) **201590992; 2013.11.21**

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

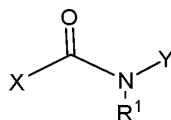
(72) Изобретатель:
**Ли Чан-Сун, Байазитов Рамиль, Цао
Лянсянь, Дэвис Томас У., Ду У, Лю**

**Жунган, Моон Йоунг-Чоон, Пэджет
Стивен Д., Жэнь Хунъюй, Сидоренко
Надя, Уайлде Ричард Джеральд (US)**

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

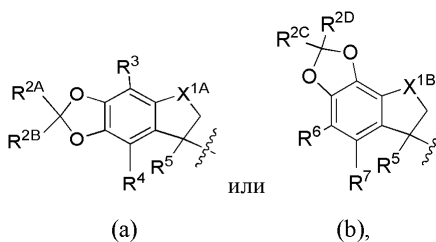
(56) **US-A1-20120171245
WO-A1-2011121418
US-B2-7226927
US-A1-20110190239
WO-A1-2013004332**

(57) В изобретении описаны соединения формулы (I)

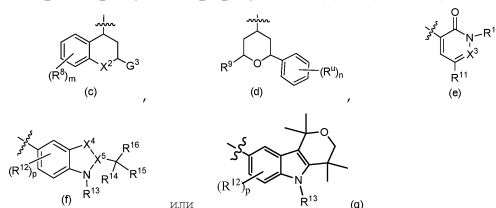


(I)

где R¹ представляет собой H; X характеризуется формулой (a) или формулой (b)



Y представляет собой -G¹ или Y характеризуется формулами (c), (d), (e), (f) или (g)



где остальные заместители определены в формуле изобретения; которые ингибируют функцию и снижают уровень В-клеточного специфического сайта интеграции 1 вируса мышиного лейкоза Молони (Bmi-1), и способы их использования для ингибирования функции Bmi-1 и снижения уровня Bmi-1 для лечения рака, опосредованного Bmi-1.

035349

B1

B1

035349

Введение

Описаны замещенные обратные пиримидиновые соединения, которые ингибируют функцию белка В-клеточного специфического сайта интеграции 1 вируса мышинного лейкоза Молони (Vmi-1) и понижают его уровень, и способы использования таких соединений для лечения рака, опосредованного Vmi-1. Более конкретно, аминзамещенные обратные пиримидиновые соединения, которые ингибируют функцию Vmi-1 и снижают уровень Vmi-1, являются полезными для лечения рака, опосредованного Vmi-1.

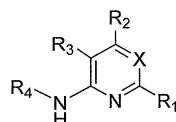
Предпосылки создания изобретения

Vmi-1 был изначально идентифицирован на основании его сверхэкспрессии в различных лейкозах и лимфомах. Следовательно, было показано, что Vmi-1 обладает онкогенной активностью при его сверхэкспрессии в нормальных клетках и играет роль в поддержании популяций раковых стволовых клеток. Уровень Vmi-1 повышен во многих видах опухолей и является важным в гематологических раковых заболеваниях и многих солидных опухолях, включая опухоли головного мозга. Снижение уровней Vmi-1 в опухолевых клетках при помощи siRNA вызывает апоптоз и/или биологическое старение клеток и повышает восприимчивость к цитотоксическим агентам. Vmi-1 служит в качестве ключевого регуляторного компонента PRC1 комплекса (поликомб-репрессивный комплекс-1), но не обладает ферментативной активностью. По этой причине, таргетирование Vmi-1 традиционными способами обнаружения лекарственных средств является проблематичным.

Поскольку уровни Vmi-1 в клетках жестко регулируются как через транскрипционные, так и посттранскрипционные механизмы, это регулирование можно использовать для таргетирования этого важного белка. Соответственно, сохраняется необходимость обеспечения соединений, которые ингибируют функцию Vmi-1 и снижают уровень Vmi-1, для лечения рака, опосредованного Vmi-1.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении описаны некоторые аминзамещенные обратные пиримидиновые соединения, которые ингибируют функцию Vmi-1 и снижают уровень Vmi-1, и способы их использования для лечения рака, опосредованного Vmi-1. Описано соединение формулы (I)



(I)

где X, R₁, R₂, R₃ и R₄ имеют значения, определенные в настоящем изобретении, включая их формы и фармацевтические композиции, и способы использования таких соединений, их форм или композиций для лечения рака, опосредованного Vmi-1, у нуждающегося в этом субъекта-человека.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 демонстрирует дозозависимое снижение популяции CSC в BXD GBM модели в результате лечения с использованием соединения формулы (I) или его формы.

Фиг. 2 демонстрирует снижение популяции CSC в BXD GBM модели в результате лечения с использованием соединения формулы (I) или его формы.

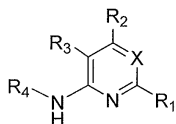
Фиг. 3 демонстрирует сокращение монослоя и нейросферы CSC популяций в анализе опухолевой области в результате взаимодействия клеток с соединением формулы (I) или его формой.

Фиг. 4 демонстрирует сравнительный эффект на выживаемость мышей, получавших растворитель, темозоломид или соединение формулы (I) или его форму, в ортотопической модели глиобластомы.

Подробное описание изобретения

Описаны аминзамещенные обратные пиримидиновые соединения для использования в ингибировании Vmi-1 функции и снижении уровня Vmi-1 и в способах для лечения рака, опосредованного Vmi-1.

В одном варианте воплощения представлено соединение формулы (I)



(I)

или его форма, где R₁ представляет собой гетероарил или гетероцикл, необязательно замещенный на углеродном кольцевом атоме одним, двумя, тремя или четырьмя R₅ заместителями или на азотном кольцевом атоме заместителем, представляющим собой атом кислорода, с образованием N-оксида;

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

R₂ представляет собой водород, циано, галоген, гидроксил, нитро, C₁₋₈алкил, гидроксил-C₁₋₈алкил, C₁₋₈алкокси, amino, C₁₋₈алкиламино, (C₁₋₈алкил)₂-амино, гидроксиламино, гидроксил-C₁₋₈алкиламино, C₁₋₈алкокси-C₁₋₈алкиламино, C₁₋₈алкилтио, C₁₋₈алкилкарбонил, C₁₋₈алкилкарбониламино, аминокарбонил, C₁₋₈алкиламинокарбонил, (C₁₋₈алкил)₂-аминокарбонил, аминокарбониламино, C₁₋₈алкиламинокарбониламино, (C₁₋₈алкил)₂-аминокарбониламино, C₁₋₈алкоксикарбонил, C₁₋₈алкоксикарбониламино,

аминосульфонил, C_{1-8} алкиламиносульфонил, $(C_{1-8}алкил)_2$ -аминосульфонил, аминосульфониламино, C_{1-8} алкиламиносульфониламино, $(C_{1-8}алкил)_2$ -аминосульфониламино, $P(O)(R_7)_2$ -амино или гетероарил, где гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя C_{1-8} алкильными заместителями;

R_3 представляет собой водород, циано, галоген, C_{1-8} алкил, amino, C_{1-8} алкиламино или $(C_{1-8}алкил)_2$ -амино;

R_4 представляет собой C_{3-14} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя R_6 заместителями;

R_5 независимо выбран из циано, галогена, гидроксид, нитро, оксо, C_{1-8} алкила, циано- C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкила, гидроксил- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкокси, C_{2-8} алкенила, C_{1-8} алкокси- C_{2-8} алкенила, C_{2-8} алкинила, C_{1-8} алкокси- C_{2-8} алкинила, карбоксила, amino, C_{1-8} алкиламино, $(C_{1-8}алкил)_2$ -амино, amino- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкиламино- C_{1-8} алкила, $(C_{1-8}алкил)_2$ -амино- C_{1-8} алкила, гидроксил- C_{1-8} алкиламино, гидроксил- C_{1-8} алкиламино- C_{1-8} алкила, гидроксил- C_{1-8} алкиламино- C_{1-8} алкиламино, C_{1-8} алкилтио, C_{1-8} алкилкарбонила, C_{1-8} алкилкарбониламино, C_{1-8} алкилкарбонил- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкоксикарбонил- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкоксикарбониламино, C_{1-8} алкилсульфонил, C_{3-14} циклоалкила, арила, арил- C_{1-8} алкила, ариламино, арил- C_{1-8} алкиламино, гетероарила, гетероарил- C_{1-8} алкила или гетероциклила, где C_{3-14} циклоалкильные, арильные, гетероарильные или гетероциклические и арильные и гетероарильные части арил- C_{1-8} алкила, ариламино, арил- C_{1-8} алкиламино и гетероарил- C_{1-8} алкила, каждая, необязательно замещены одним, двумя, тремя или четырьмя галогеновыми, C_{1-8} алкильными, галоген- C_{1-8} алкильными, гидроксил- C_{1-8} алкильными, C_{1-8} алкокси, галоген- C_{1-8} алкокси, гидроксил- C_{1-8} алкокси или карбоксильными заместителями;

R_6 независимо выбран из циано, галогена, гидроксид, нитро, C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкила, гидроксил- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, галоген- C_{1-8} алкокси, C_{2-8} алкенила, C_{1-8} алкокси- C_{2-8} алкенила, C_{2-8} алкинила, C_{1-8} алкокси- C_{2-8} алкинила, карбоксила, формила, формил-окси, C_{1-8} алкилкарбонила, галоген- C_{1-8} алкилкарбонила, C_{1-8} алкилтио, галоген- C_{1-8} алкилтио, amino, C_{1-8} алкиламино, $(C_{1-8}алкил)_2$ -амино, C_{1-8} алкилкарбонила, C_{1-8} алкилкарбонил- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкоксикарбонила, галоген- C_{1-8} алкоксикарбонила, C_{1-8} алкоксикарбонил- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкоксикарбониламино, C_{1-8} алкоксикарбониламино- C_{1-8} алкила, аминокрбонила, C_{1-8} алкиламинокарбонила, $(C_{1-8}алкил)_2$ -аминокрбонила, C_{1-8} алкилкарбониламино, C_{1-8} алкилкарбониламино- C_{1-8} алкила, amino- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкиламино- C_{1-8} алкила, $(C_{1-8}алкил)_2$ -амино- C_{1-8} алкила, amino- C_{1-8} алкиламино, C_{1-8} алкиламино- C_{1-8} алкиламино, $(C_{1-8}алкил)_2$ -амино- C_{1-8} алкиламино, гидроксил- C_{1-8} алкиламино, гидроксил- C_{1-8} алкиламино- C_{1-8} алкила, гидроксил- C_{1-8} алкиламино- C_{1-8} алкиламино, имино- C_{1-8} алкила, гидроксимино- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкоксимино- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкилсульфонил, галоген- C_{1-8} алкилсульфонил, аминосульфонил, C_{1-8} алкиламиносульфонил, $(C_{1-8}алкил)_2$ -аминосульфонил, $B(OR_8)_2$, C_{3-14} циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где C_{3-14} циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, каждый, необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя галогеновыми или C_{1-8} алкильными заместителями;

R_7 независимо представляет собой гидроксил или $(C_{1-8}алкокси)_n$, где n представляет собой целое число от 1 до 5; и,

R_8 независимо представляет собой водород или C_{1-8} алкил.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил или гетероциклил, выбранный из 1Н-пиразолила, 1Н-имидазолила, 1,2-оксазолила, пиридинила, 1Н-индолила, 2Н-индазолила, 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазолила, 1Н-бензимидазолила, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, пиразоло[1,5-c]пиримидинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридинила, 1Н-имидазо[4,5-b]пиридинила, 1Н-имидазо[4,5-c]пиридинила, 4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-c]пиридинила, имидазо[1,2-a]пирозинила, имидазо[1,2-a]пиримидинила, 7Н-пуридила или хинолинила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил или гетероциклил, выбранный из 1Н-пиразолила, 1Н-имидазолила, 1,2-оксазолила, пиридинила, 1Н-индолила, 2Н-индазолила, 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазолила, 1Н-бензимидазолила, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолила, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридинила, 1Н-имидазо[4,5-b]пиридинила, 1Н-имидазо[4,5-c]пиридинила, 4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-c]пиридинила, имидазо[1,2-a]пирозинила, имидазо[1,2-a]пиримидинила, 7Н-пуридила или хинолинила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил или гетероциклил, выбранный из 1Н-пиразол-4-ила, 1Н-имидазол-1-ила, 1Н-имидазол-5-ила, 1,2-оксазол-4-ила, 1,2-оксазол-5-ила, пиридин-4-ила, 1Н-индол-1-ила, 1Н-индол-3-ила, 1Н-индол-4-ила, 2Н-индазол-3-ила, 4, 5, 6, 7-тетрагидро-2Н-индазол-3-ила, 1Н-бензимидазол-1-ила, имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ила, пиразоло[1,5-a]пиридин-2-ила, пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ила, пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ила, пиразоло[1,5-c]пиримидин-3-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-2-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, имидазо[1,2-a]пиридин-5-ила, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ила, 1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ила, 1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ила, 4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_2 представляет собой гетероарил, где гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя C_{1-8} алкильными заместителями.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_2 гетероарил представляет собой необязательно замещенный 1Н-пирролил.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_2 гетероарил представляет собой необязательно замещенный 1Н-пиррол-1-ил.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой водород.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой циано, галоген, C_{1-8} алкил, amino, C_{1-8} алкиламино или $(C_{1-8}алкил)_2$ -амино.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой циано, галоген, C_{1-8} алкил или amino.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_4 представляет собой необязательно замещенный C_{3-14} циклоалкил, выбранный из 2,3-дигидро-1Н-инденила; или необязательно замещенный арил, выбранный из фенила или нафтила; или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, пиридинила, пиримидинила, 1Н-индолила, бензофуранила, бензооксазолила, 1,3-бензотиазолила, хинолинила или изохинолинила; или необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из 1,3-бензодиоксолила или 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_4 представляет собой необязательно замещенный C_{3-14} циклоалкил, выбранный из 2,3-дигидро-1Н-инденила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_4 представляет собой необязательно замещенный C_{3-14} циклоалкил, выбранный из 2,3-дигидро-1Н-инден-2-ила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_4 представляет собой необязательно замещенный арил, выбранный из фенила или нафтила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_4 представляет собой необязательно замещенный гетероарил, выбранный из 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, пиридинила, пиримидинила, 1Н-индолила, бензофуранила, бензооксазолила, 1,3-бензотиазолила, хинолинила или изохинолинила; или необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из 1,3-бензодиоксолила или 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_4 представляет собой необязательно замещенный гетероарил, выбранный из 1,3-тиазол-2-ила, 1,2-оксазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, 1Н-индол-5-ила,

бензофуран-5-ила, бензооксазол-5-ила, 1,3-бензотиазол-2-ила, хинолин-3-ила, хинолин-6-ила или изохинолин-3-ила; или необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из 1,3-бензодиоксол-5-ила или 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_4 представляет собой необязательно замещенный гетероарил, выбранный из 1,3-тиазолила, 1,2-оксазолила, пиридинила, пиримидинила, пиримидинила, 1Н-индолила, бензофуранила, бензооксазолила, 1,3-бензотиазолила, хинолинила или изохинолинила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_4 представляет собой необязательно замещенный гетероарил, выбранный из 1,3-тиазол-2-ила, 1,2-оксазол-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиримидин-5-ила, 1Н-индол-5-ила, бензофуран-5-ила, бензооксазол-5-ила, 1,3-бензотиазол-2-ила, хинолин-3-ила, хинолин-6-ила или изохинолин-3-ила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_4 представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из 1,3-бензодиоксолила или 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_4 представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из 1,3-бензодиоксол-5-ила или 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_5 независимо выбран из циано, галогена, гидроксид, нитро, C_{1-8} алкила, циано- C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкила, гидроксил- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкокси, C_{2-8} алкенила, C_{1-8} алкокси- C_{2-8} алкенила, карбоксил, amino, C_{1-8} алкиламино, C_{1-8} алкиламино- C_{1-8} алкила, гидроксил- C_{1-8} алкиламино, C_{1-8} алкилтио, C_{1-8} алкилкарбонила, C_{1-8} алкилкарбонил- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкоксикарбонила, C_{1-8} алкилсульфонил, C_{3-14} циклоалкила, арил- C_{1-8} алкила, ариламино, арил- C_{1-8} алкиламино, гетероарила или гетероарил- C_{1-8} алкила, где гетероарил и арильная и гетероарильная части арил- C_{1-8} алкила, ариламино, арил- C_{1-8} алкиламино и гетероарил- C_{1-8} алкила, каждый, являются необязательно замещенными одним, двумя, тремя или четырьмя галогеновыми или галоген- C_{1-8} алкокси заместителями.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_5 независимо выбран из циано, галогена, гидроксид, нитро, оксо, C_{1-8} алкила, циано- C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкила, гидроксил- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкокси, C_{2-8} алкенила, C_{1-8} алкокси- C_{2-8} алкенила, C_{2-8} алкинила, C_{1-8} алкокси- C_{2-8} алкинила, карбоксил, amino, C_{1-8} алкиламино, $(C_{1-8}алкил)_2$ -

C_{3-14} циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где C_{3-14} циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными одним, двумя, тремя или четырьмя галогеновыми или C_{1-8} алкильными заместителями.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_6 независимо выбран из циано, галогена, гидроксила, нитро, C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкила, гидроксил- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, галоген- C_{1-8} алкокси, C_{2-8} алкенила, C_{1-8} алкокси- C_{2-8} алкенила, C_{2-8} алкинила, C_{1-8} алкокси- C_{2-8} алкинила, карбоксила, формила, формил-окси, C_{1-8} алкилкарбонила, галоген- C_{1-8} алкилкарбонила, C_{1-8} алкилтио, галоген- C_{1-8} алкилтио, amino, C_{1-8} алкиламино, $(C_{1-8}$ алкил) $_2$ -амино, C_{1-8} алкилкарбонила, C_{1-8} алкилкарбонилокси, C_{1-8} алкилкарбонилокси- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкоксикарбонила, галоген- C_{1-8} алкоксикарбонила, C_{1-8} алкоксикарбонил- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкоксикарбониламино, C_{1-8} алкоксикарбониламино- C_{1-8} алкила, аминокарбонила, C_{1-8} алкиламинокарбонила, $(C_{1-8}$ алкил) $_2$ -аминокарбонила, C_{1-8} алкилкарбониламино, C_{1-8} алкилкарбониламино- C_{1-8} алкила, amino- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкиламино- C_{1-8} алкила, $(C_{1-8}$ алкил) $_2$ -амино- C_{1-8} алкила, amino- C_{1-8} алкиламино, C_{1-8} алкиламино- C_{1-8} алкиламино, $(C_{1-8}$ алкил) $_2$ -амино- C_{1-8} алкиламино, гидроксил- C_{1-8} алкиламино, гидроксил- C_{1-8} алкиламино- C_{1-8} алкила, гидроксил- C_{1-8} алкиламино- C_{1-8} алкиламино, имино- C_{1-8} алкила, гидроксимино- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкоксимино- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкилсульфонила, галоген- C_{1-8} алкилсульфонила, аминосульфонила, C_{1-8} алкиламиносульфонила, $(C_{1-8}$ алкил) $_2$ -аминосульфонила или $B(OR_8)_2$.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_6 независимо выбран из циано, галогена, гидроксила, нитро, C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкила, гидроксил- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, галоген- C_{1-8} алкокси, C_{2-8} алкенила, C_{2-8} алкинила, формила, формил-окси, C_{1-8} алкилкарбонила, галоген- C_{1-8} алкилкарбонила, C_{1-8} алкилтио, галоген- C_{1-8} алкилтио, amino, C_{1-8} алкилкарбонила, C_{1-8} алкоксикарбонила, аминокарбонила, C_{1-8} алкиламинокарбонила, amino- C_{1-8} алкила, $(C_{1-8}$ алкил) $_2$ -амино- C_{1-8} алкиламино, гидроксил- C_{1-8} алкиламино, гидроксимино- C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкилсульфонила, C_{1-8} алкиламиносульфонила или $B(OR_8)_2$.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_6 независимо выбран из C_{3-14} циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, где C_{3-14} циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, каждый, являются необязательно замещенными одним, двумя, тремя или четырьмя галогеновыми или C_{1-8} алкильными заместителями.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_6 независимо выбран из C_{3-14} циклоалкила или гетероциклила, где C_{3-14} циклоалкил и гетероциклил, каждый, являются необязательно замещенными двумя C_{1-8} алкильными заместителями.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_6 необязательно замещенный C_{3-14} циклоалкил выбран из циклопропила; необязательно замещенный гетероциклил выбран из морфолинила или 1,3,2-диоксабороланила; необязательно замещенный арил выбран из фенила; или необязательно замещенный гетероарил выбран из 1Н-пиразолила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где необязательно замещенный C_{3-14} циклоалкил R_6 выбран из циклопропила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где необязательно замещенный гетероциклил R_6 выбран из морфолинила или 1,3,2-диоксабороланила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где необязательно замещенный гетероциклил R_6 выбран из морфолин-4-ила или 1,3,2-диоксаборолан-2-ила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где необязательно замещенный арил R_6 выбран из фенила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где необязательно замещенный гетероарил R_6 выбран из 1Н-пиразолила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где необязательно замещенный гетероарил R_6 выбран из 1Н-пиразол-1-ила.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_7 представляет собой гидроксил.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_7 представляет собой $(C_{1-8}$ алкокси) $_n$, где n представляет собой целое число от 1 до 5.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_8 представляет собой водород.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I), где R_8 представляет собой C_{1-8} алкил.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) выбрана из его свободной кислоты, свободного основания, соли, сложного эфира, гидрата, сольвата, хелата, клатрата, полиморфа, изотополога, стереоизомера, рацемата, энантиомера, диастереомера или таутомера.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) выбрана из его свободной кислоты, свободного основания, соли, сложного эфира, гидрата, сольвата или полиморфа.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соедине-

ния формулы (I) выбрана из его соли, сложного эфира, гидрата, сольвата, хелата, клатрата, полиморфа, изотополога, стереоизомера, рацемата, энантиомера, диастереомера или таутомера.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) выбрана из его свободной кислоты, свободного основания, соли, гидрата или полиморфа.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) выбрана из его свободной кислоты, свободного основания, гидрата, сольвата или полиморфа.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) выбрана из его соли, гидрата, сольвата или полиморфа.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) выбрана из его свободной кислоты, свободного основания или соли.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) выбрана из его свободной кислоты или свободного основания.

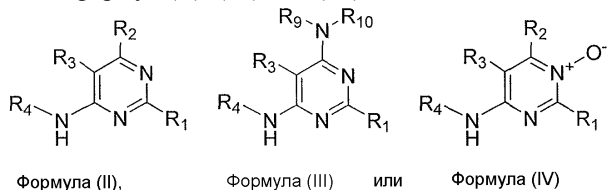
Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) выбрана из его соли.

Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, где форма соединения формулы (I) выбрана из его полиморфа.

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

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

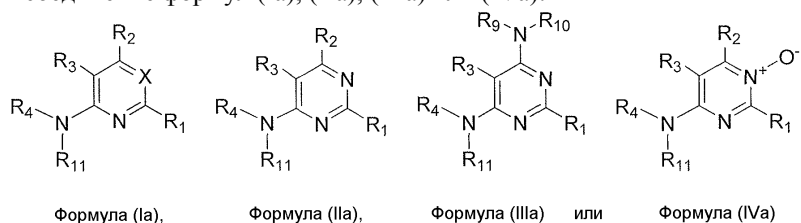
Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, где соединение представляет собой соединение формул (II), (III) или (IV):



или его форму, где R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, гидроксил, C_{1-8} алкил, гидроксил- C_{1-8} алкил, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил, C_{1-8} алкилкарбонил, аминокарбонил, C_{1-8} алкиламинокарбонил, $(C_{1-8}$ алкил) $_2$ -аминокарбонил, C_{1-8} алкоксикарбонил, аминосульфонил, C_{1-8} алкиламиносульфонил, $(C_{1-8}$ алкил) $_2$ -аминосульфонил или $P(O)(R_7)_2$.

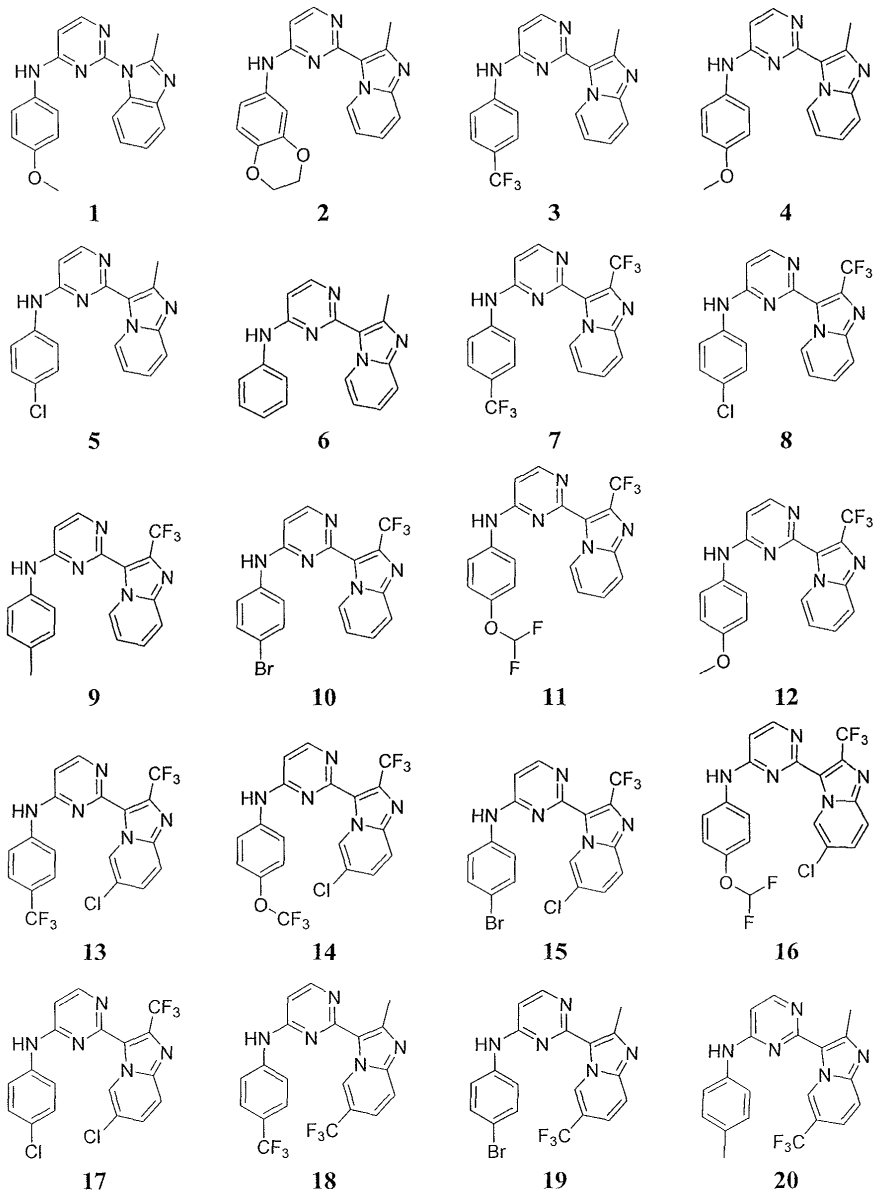
Другой вариант воплощения включает соединение формулы (III), где один из R_9 и R_{10} представляет собой водород, а другой представляет собой гидроксил, C_{1-8} алкил, гидроксил- C_{1-8} алкил, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил, C_{1-8} алкилкарбонил, аминокарбонил, C_{1-8} алкиламинокарбонил, $(C_{1-8}$ алкил) $_2$ -аминокарбонил, C_{1-8} алкоксикарбонил, аминосульфонил, C_{1-8} алкиламиносульфонил, $(C_{1-8}$ алкил) $_2$ -аминосульфонил или $P(O)(R_7)_2$.

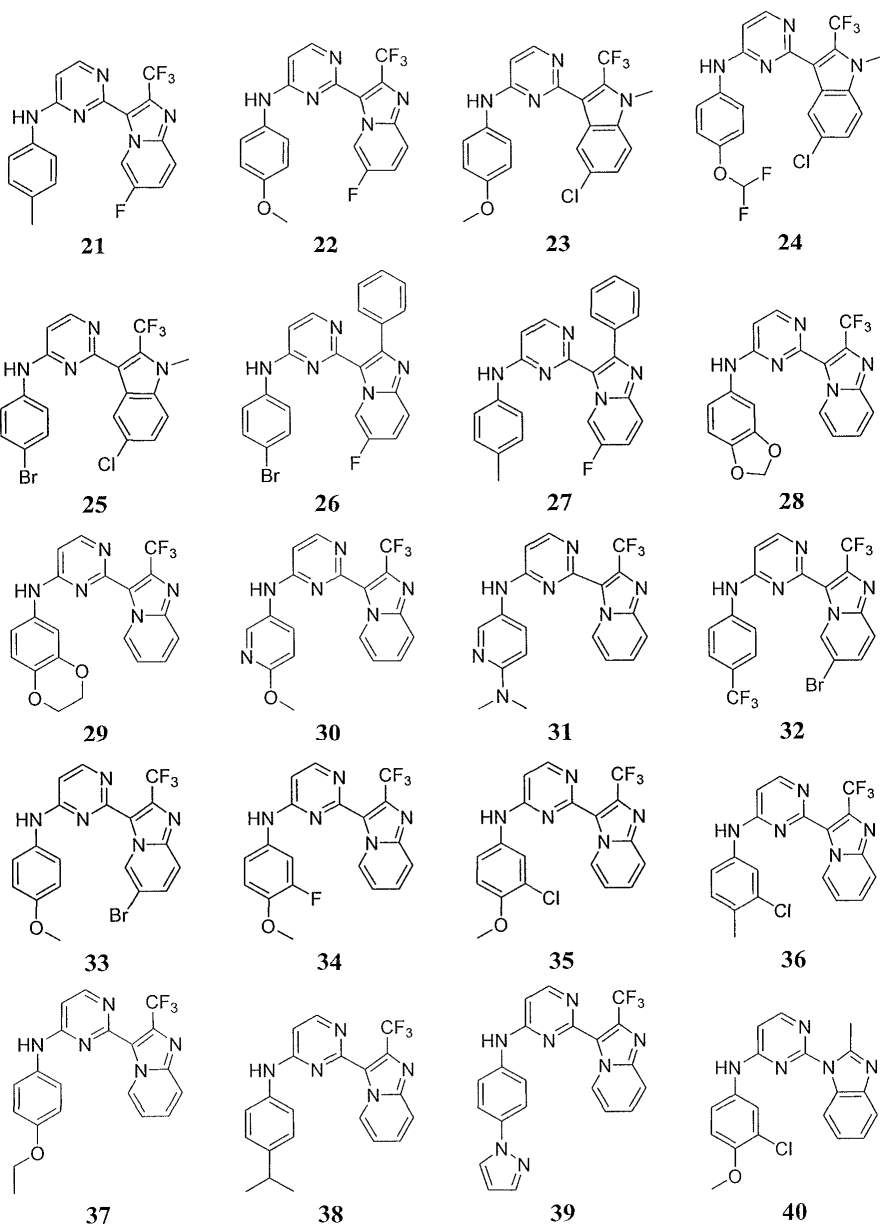
Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, где соединение представляет собой соединение формул (Ia), (IIa), (IIIa) или (IVa):

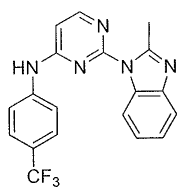


или его форму, где R_2 , R_3 , R_9 , R_{10} или R_{11} независимо представляют собой дейтерий.

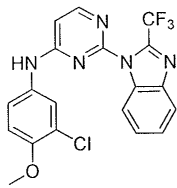
Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, выбранное из группы, состоящей из:



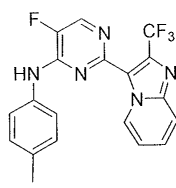




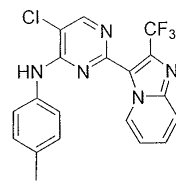
41



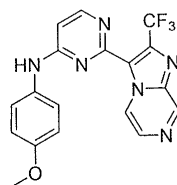
42



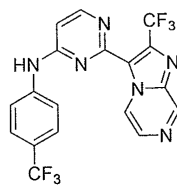
43



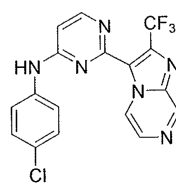
44



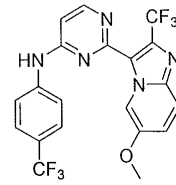
45



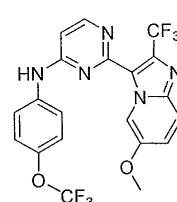
46



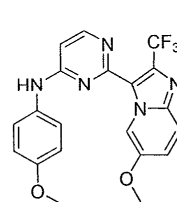
47



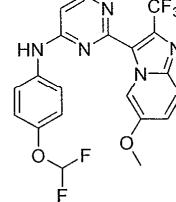
48



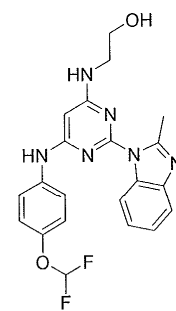
49



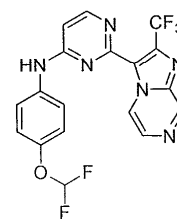
50



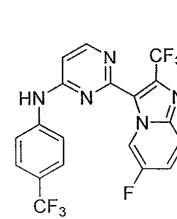
51



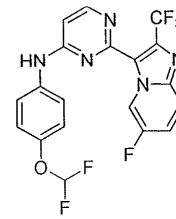
52



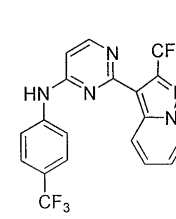
53



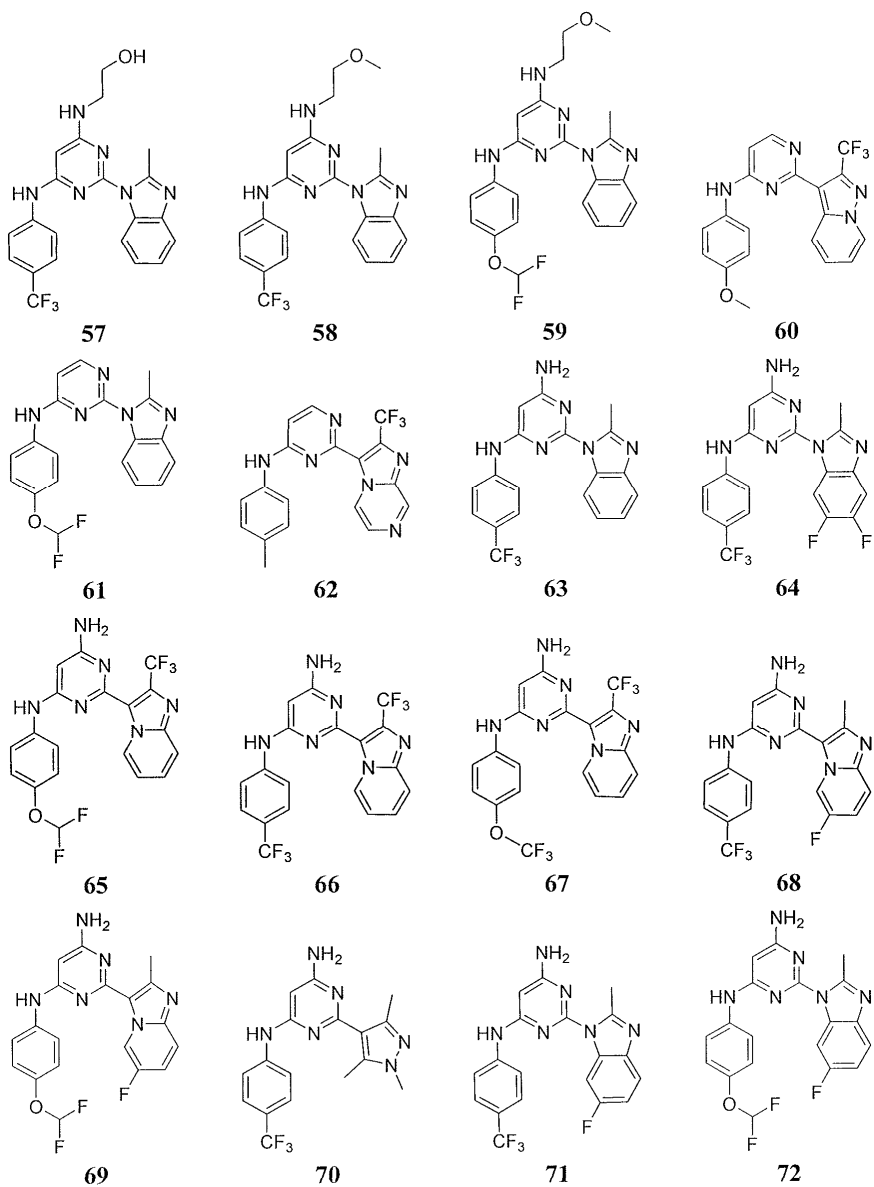
54

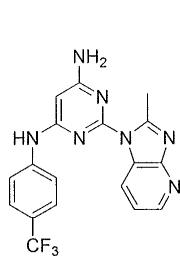


55

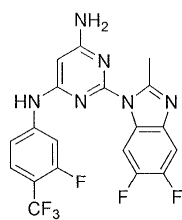


56

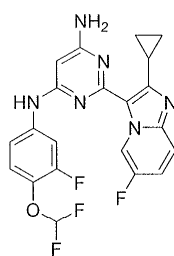




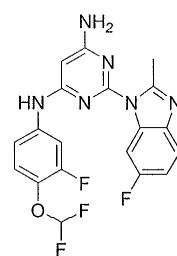
73



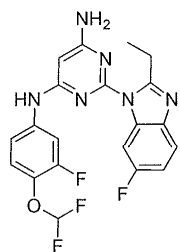
74



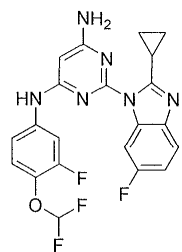
75



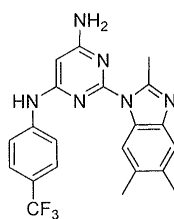
76



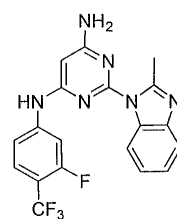
77



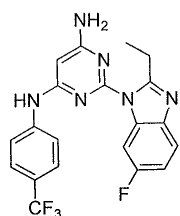
78



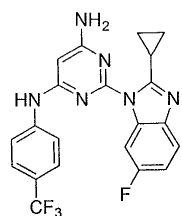
79



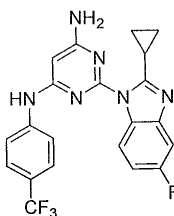
80



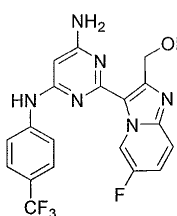
81



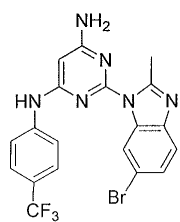
82



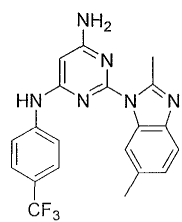
83



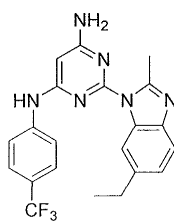
84



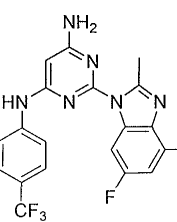
85



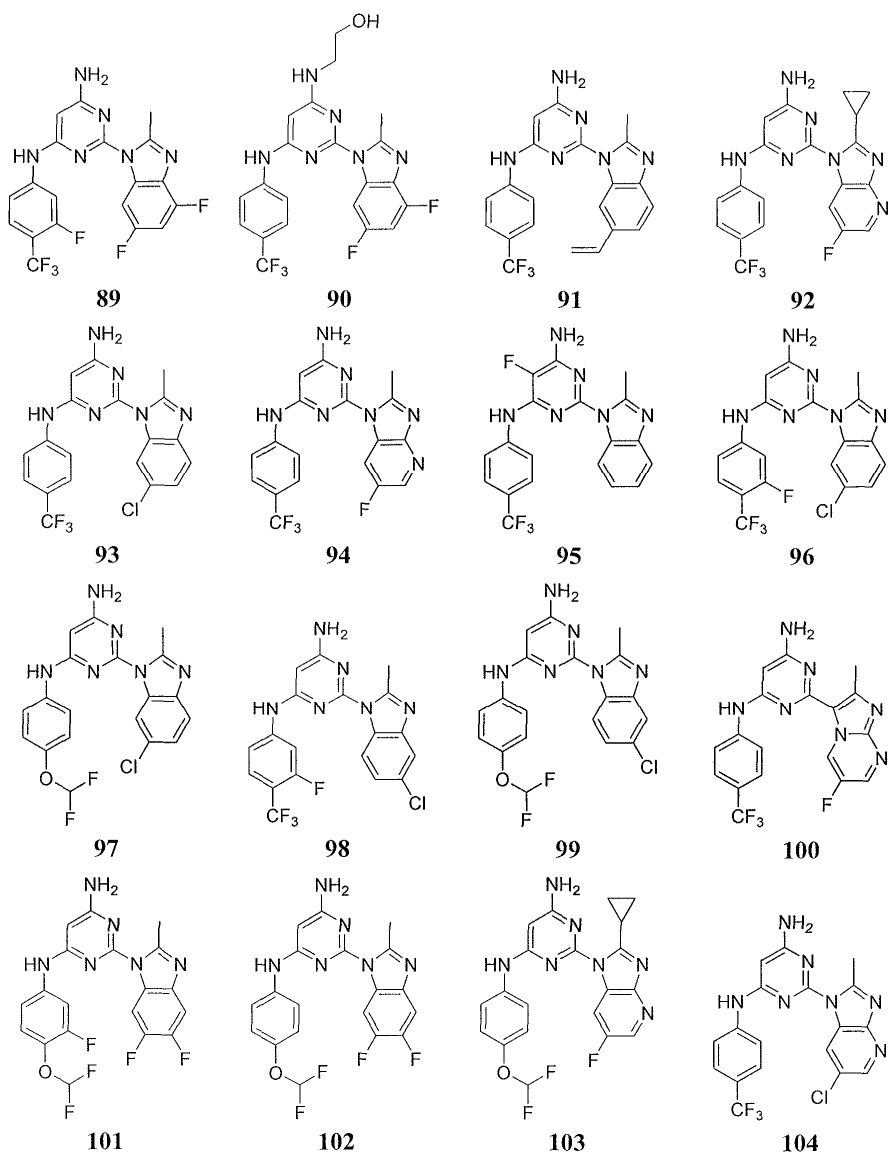
86

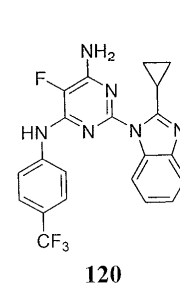
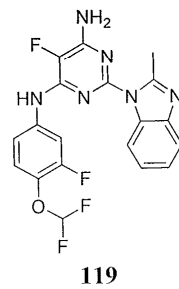
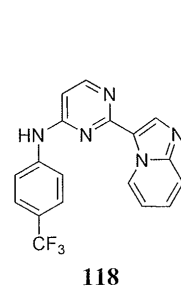
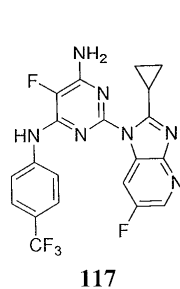
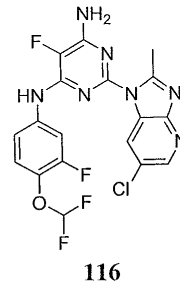
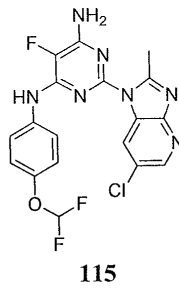
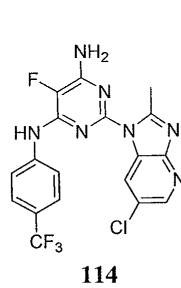
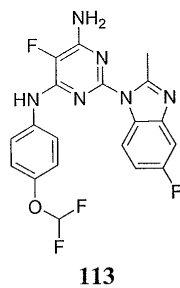
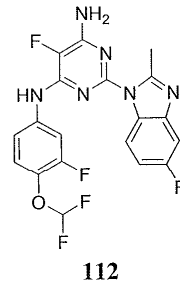
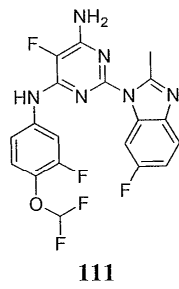
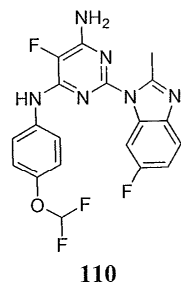
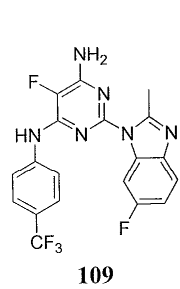
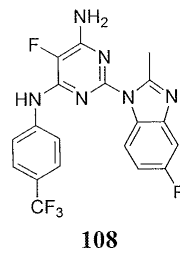
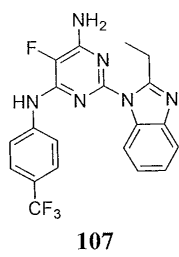
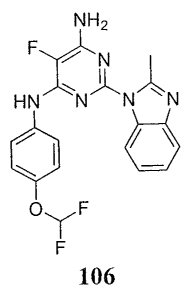
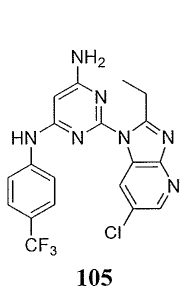


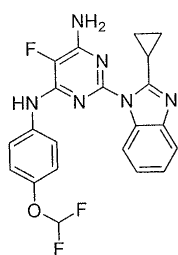
87



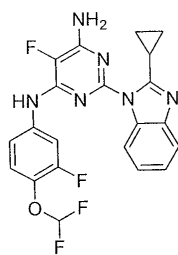
88



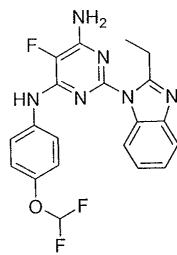




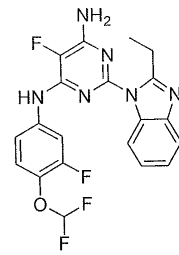
121



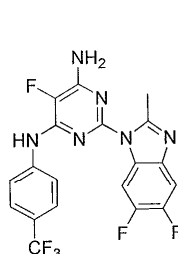
122



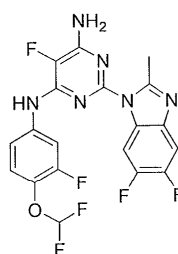
123



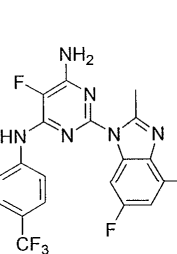
124



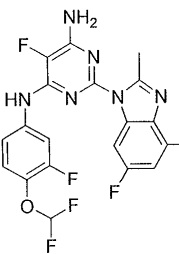
125



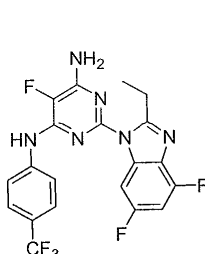
126



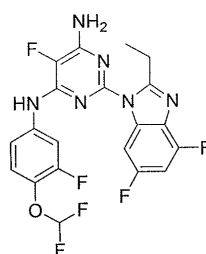
127



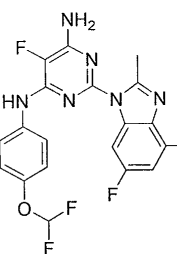
128



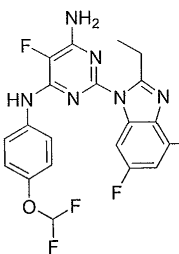
129



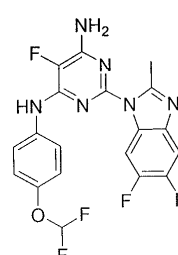
130



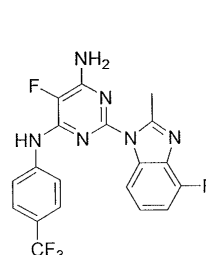
131



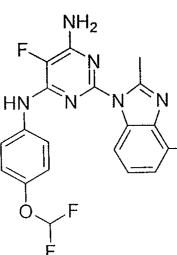
132



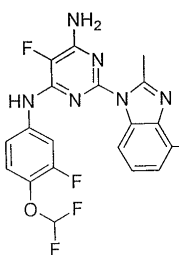
133



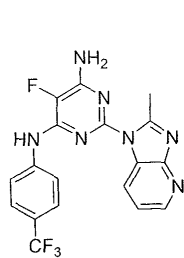
134



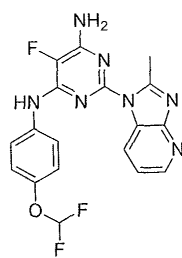
135



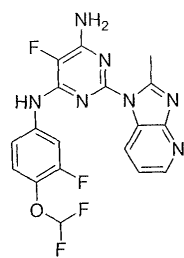
136



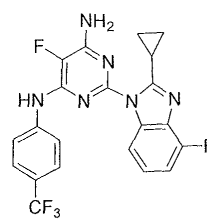
137



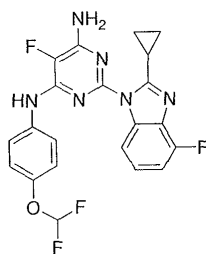
138



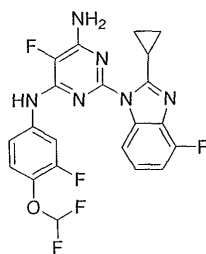
139



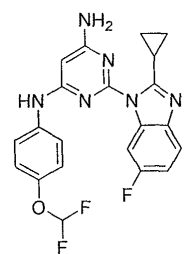
140



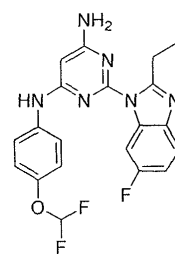
141



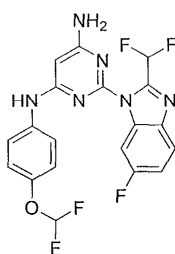
142



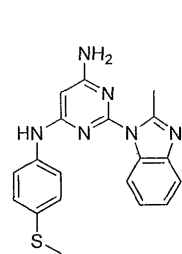
143



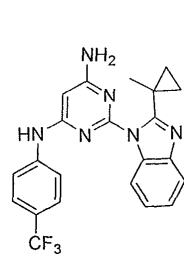
144



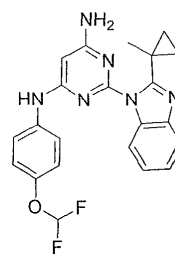
145



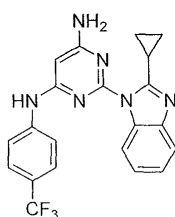
146



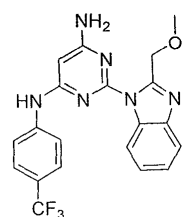
147



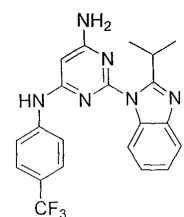
148



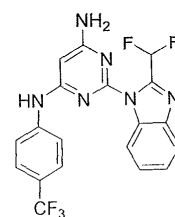
149



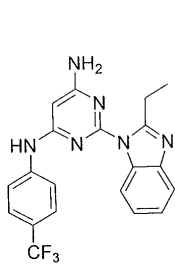
150



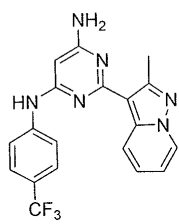
151



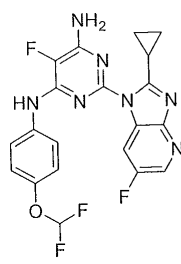
152



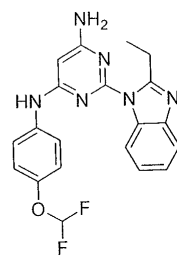
153



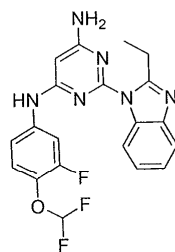
154



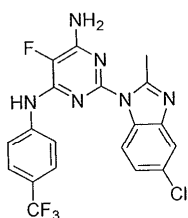
155



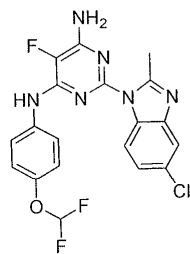
156



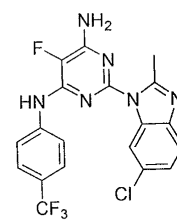
157



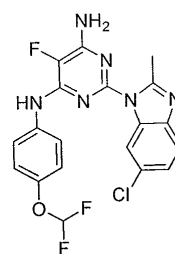
158



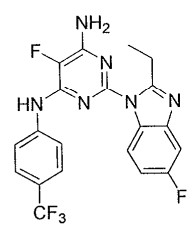
159



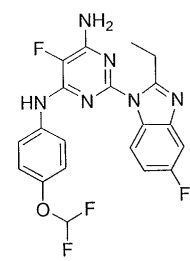
160



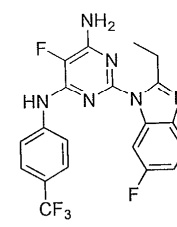
161



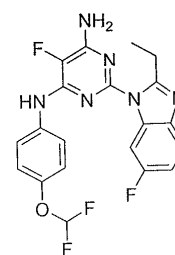
162



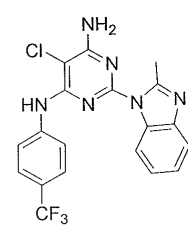
163



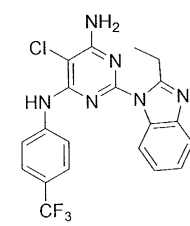
164



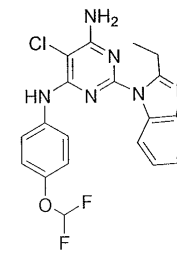
165



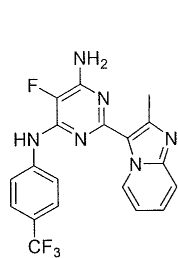
166



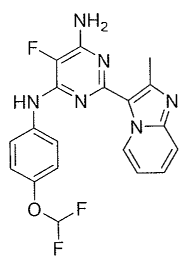
167



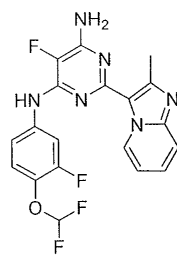
168



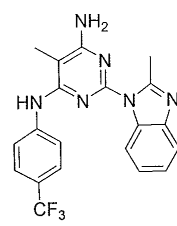
169



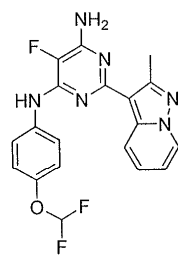
170



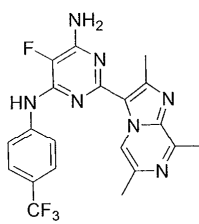
171



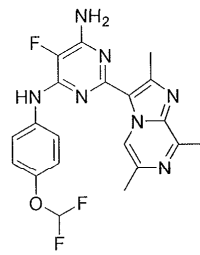
172



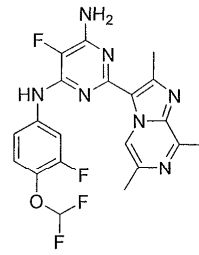
173



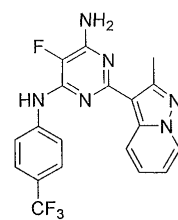
174



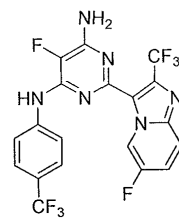
175



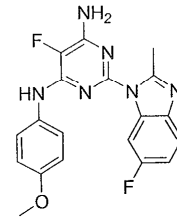
176



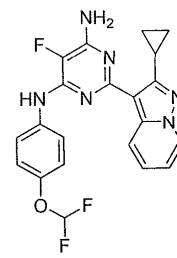
177



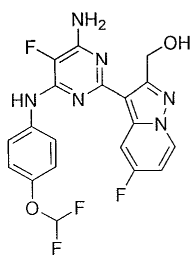
178



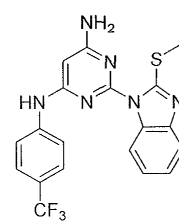
179



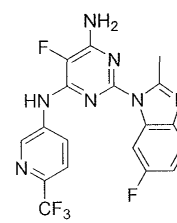
180



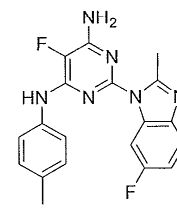
181



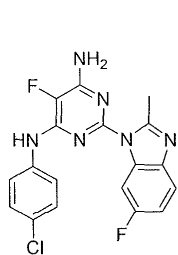
182



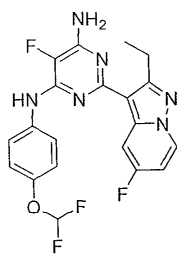
183



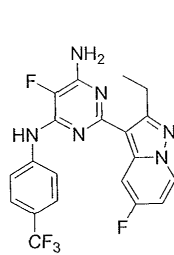
184



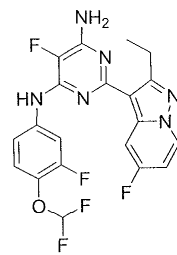
185



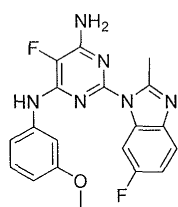
186



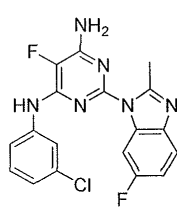
187



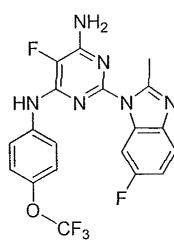
188



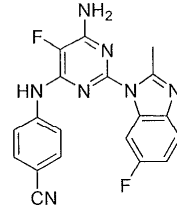
189



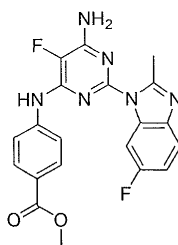
190



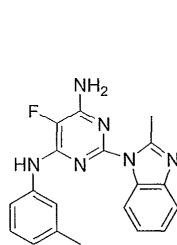
191



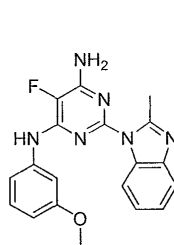
192



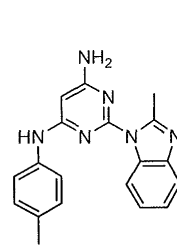
193



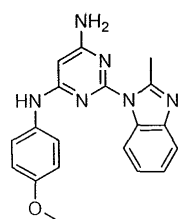
194



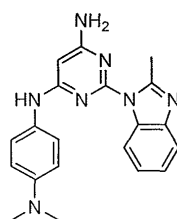
195



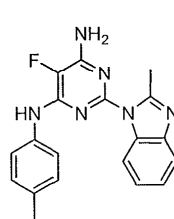
196



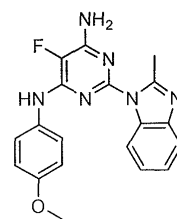
197



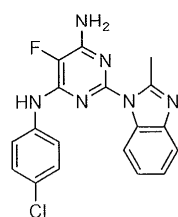
198



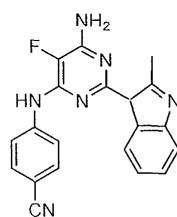
199



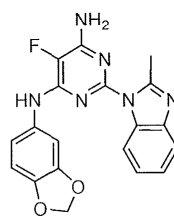
200



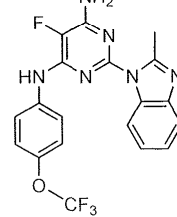
201



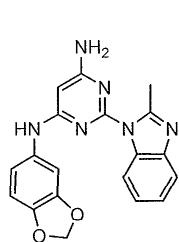
202



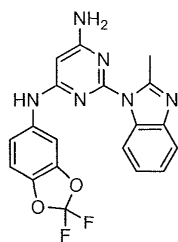
203



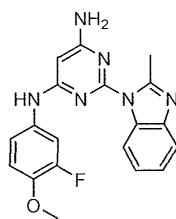
204



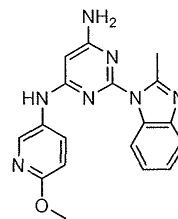
205



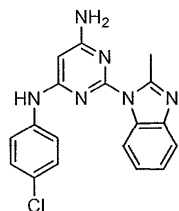
206



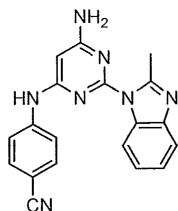
207



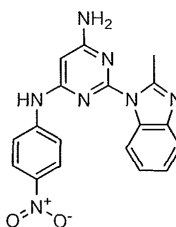
208



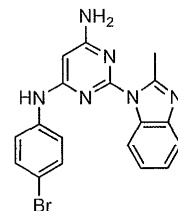
209



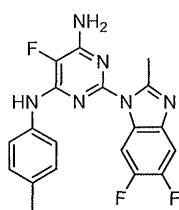
210



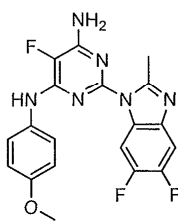
211



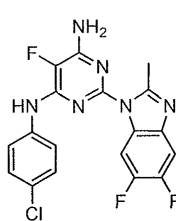
212



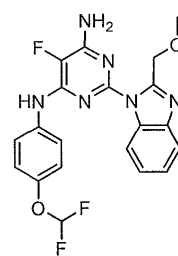
213



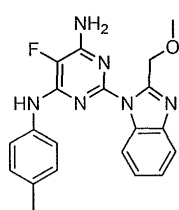
214



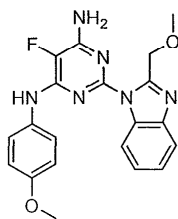
215



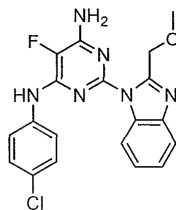
216



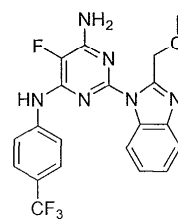
217



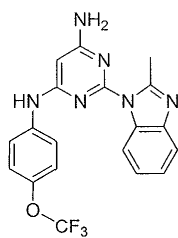
218



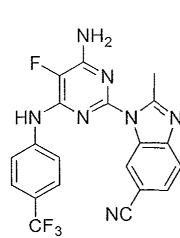
219



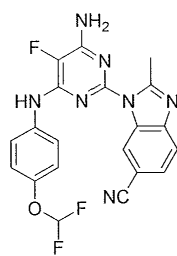
220



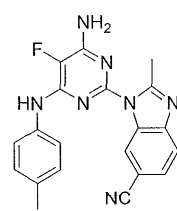
221



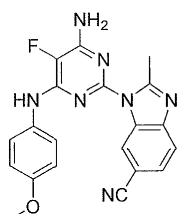
222



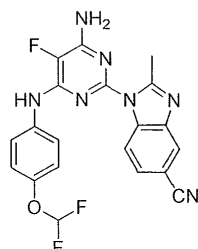
223



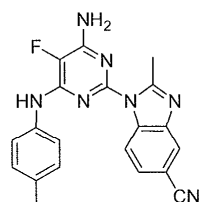
224



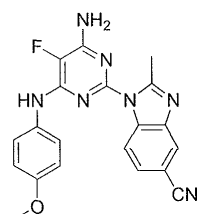
225



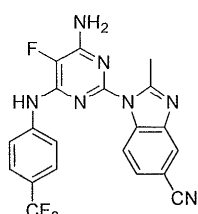
226



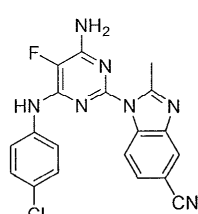
227



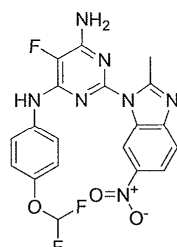
228



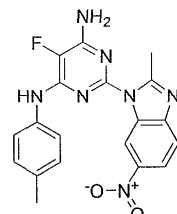
229



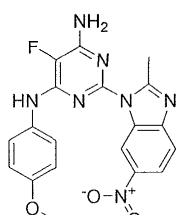
230



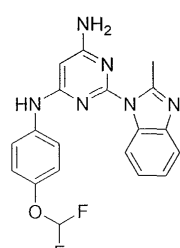
231



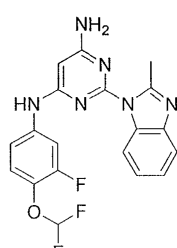
232



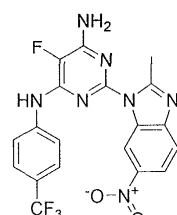
233



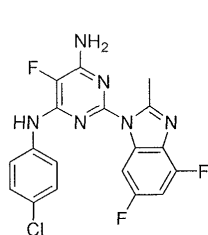
234



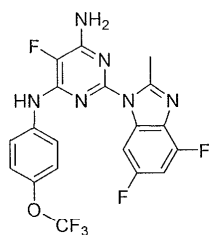
235



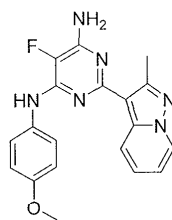
236



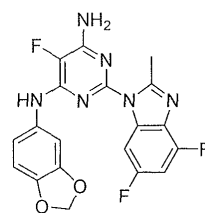
237



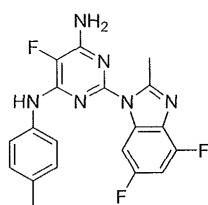
238



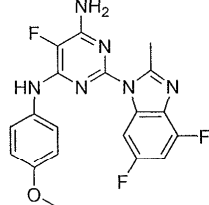
239



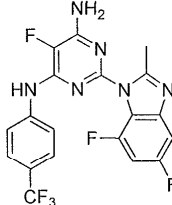
240



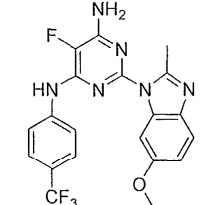
241



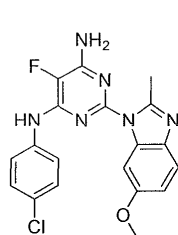
242



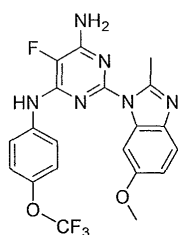
243



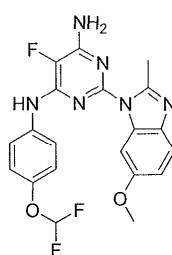
244



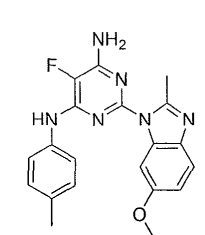
245



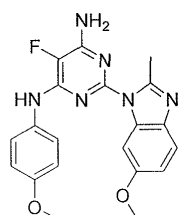
246



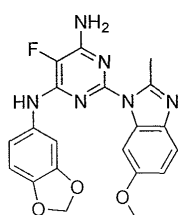
247



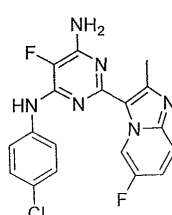
248



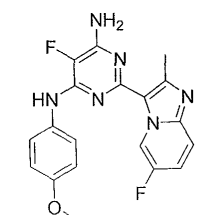
249



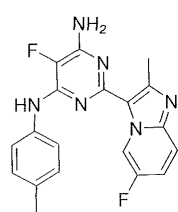
250



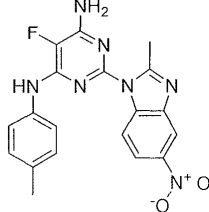
251



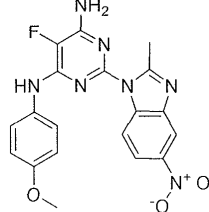
252



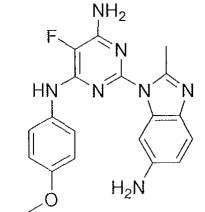
253



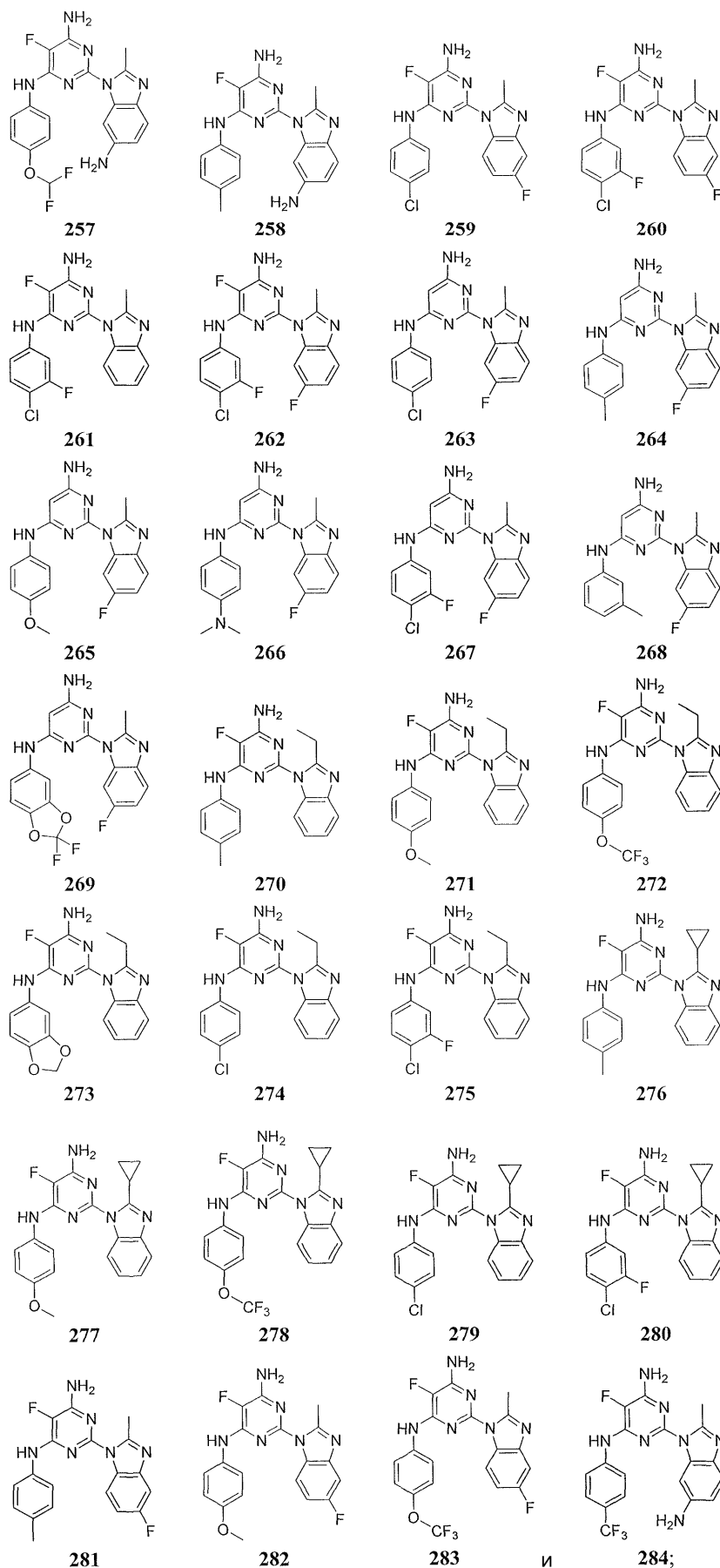
254



255



256



где форма соединения формулы (I) выбрана из его соли, сложного эфира, гидрата, сольвата, хелата, клатрата, полиморфа, изотополога, стереоизомера, рацемата, энантиомера, диастереомера или таутомера. Другой вариант воплощения включает соединение формулы (I) или его форму, выбранное из груп-

пы, состоящей из следующего.

Соед.	Название
1	N- (4-метоксифенил) -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4-амин
2	N- (2,3-дигидро-1,4-бензодиксин-6-ил) -2- (2-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) пиримидин-4-амин
3	2- (2-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) -N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4-амин
4	N- (4-метоксифенил) -2- (2-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) пиримидин-4-амин
5	N- (4-хлорфенил) -2- (2-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) пиримидин-4-амин
6	2- (2-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-ил) -N- фенилпиримидин-4-амин
7	2- [2- (трифторметил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-ил] -N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4-амин

- 8 N- (4-хлорфенил) -2- [2- (трифторметил) имидазо [1, 2-
а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-амина
- 9 N- (4-метилфенил) -2- [2- (трифторметил) имидазо [1, 2-
а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-амина
- 10 N- (4-бромфенил) -2- [2- (трифторметил) имидазо [1, 2-
а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-амина
- 11 N- [4- (дифторметокси) фенил] -2- [2-
(трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-
амина
- 12 N- (4-метоксифенил) -2- [2- (трифторметил) имидазо [1, 2-
а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-амина
- 13 2- [6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] -
N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4-амина
- 14 2- [6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] -
N- [4- (трифторметокси) фенил] пиримидин-4-амина
- 15 N- (4-бромфенил) -2- [6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-
а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-амина
- 16 2- [6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] -
N- [4- (дифторметокси) фенил] пиримидин-4-амина
- 17 N- (4-хлорфенил) -2- [6-хлор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-
а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-амина
- 18 2- [2-метил-6- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-
ил] -N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4-амина
- 19 N- (4-бромфенил) -2- [2-метил-6-
(трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-
амина
- 20 N- (4-метилфенил) -2- [2-метил-6-
(трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-
амина
- 21 2- [6-фтор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] -
N- (4-метилфенил) пиримидин-4-амина
- 22 2- [6-фтор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] -
N- (4-метоксифенил) пиримидин-4-амина
- 23 2- [5-хлор-1-метил-2- (трифторметил) -1Н-индол-3-ил] -N-
(4-метоксифенил) пиримидин-4-амина

- 24 2-[5-хлор-1-метил-2-(трифторметил)-1Н-индол-3-ил]-N-[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-4-амин
- 25 N-(4-бромфенил)-2-[5-хлор-1-метил-2-(трифторметил)-1Н-индол-3-ил]пиримидин-4-амин
- 26 N-(4-бромфенил)-2-(6-фтор-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-амин
- 27 2-(6-фтор-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(4-метилфенил)пиримидин-4-амин
- 28 N-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин
- 29 N-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин
- 30 N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин
- 31 N²,N²-диметил-N⁵-(2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил)пиридин-2,5-диамин
- 32 2-[6-бром-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин
- 33 2-[6-бром-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4-амин
- 34 N-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин
- 35 N-(3-хлор-4-метоксифенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин
- 36 N-(3-хлор-4-метилфенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин
- 37 N-(4-этоксифенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин

- 38 N- [4- (пропан-2-ил) фенил] -2- [2-
(трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-
амина
- 39 N- [4- (1H-пиразол-1-ил) фенил] -2- [2-
(трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-
амина
- 40 N- (3-хлор-4-метоксифенил) -2- (2-метил-1H-бензимидазол-
1-ил) пиримидин-4-амина
- 41 2- (2-метил-1H-бензимидазол-1-ил) -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4-амина
- 42 N- (3-хлор-4-метоксифенил) -2- [2- (трифторметил) -1H-
бензимидазол-1-ил] пиримидин-4-амина
- 43 5-фтор-N- (4-метилфенил) -2- [2-
(трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-
амина
- 44 5-хлор-N- (4-метилфенил) -2- [2-
(трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-
амина
- 45 N- (4-метоксифенил) -2- [2- (трифторметил) имидазо [1, 2-
а] пиразин-3-ил] пиримидин-4-амина
- 46 2- [2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиразин-3-ил] -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4-амина
- 47 N- (4-хлорфенил) -2- [2- (трифторметил) имидазо [1, 2-
а] пиразин-3-ил] пиримидин-4-амина
- 48 2- [6-метокси-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-
ил] -N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4-амина
- 49 2- [6-метокси-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-
ил] -N- [4- (трифторметокси) фенил] пиримидин-4-амина
- 50 N- (4-метоксифенил) -2- [6-метокси-2-
(трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-
амина
- 51 N- [4- (дифторметокси) фенил] -2- [6-метокси-2-
(трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-
амина

- 52 2- { [6- { [4- (дифторметокси) фенил] амино } -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4-ил] амино } этанола
- 53 N- [4- (дифторметокси) фенил] -2- [2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиразин-3-ил] пиримидин-4-амин
- 54 2- [6-фтор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] - N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4-амин
- 55 N- [4- (дифторметокси) фенил] -2- [6-фтор-2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-амин
- 56 N- [4- (трифторметил) фенил] -2- [2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-амин
- 57 2- { [2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -6- { [4- (трифторметил) фенил] амино } пиримидин-4-ил] амино } этанола
- 58 N⁴- (2-метоксиэтил) -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N6- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамин
- 59 N⁴- [4- (дифторметокси) фенил] -N6- (2-метоксиэтил) -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамин
- 60 N- (4-метоксифенил) -2- [2- (трифторметил) пиразоло [1, 5-а] пиридин-3-ил] пиримидин-4-амин
- 61 N- [4- (дифторметокси) фенил] -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4-амин
- 62 N- (4-метилфенил) -2- [2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиразин-3-ил] пиримидин-4-амин
- 63 2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамин
- 64 2- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамин
- 65 N- [4- (дифторметокси) фенил] -2- [2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] пиримидин-4, 6-диамин
- 66 2- [2- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] -N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамин

- 67 N- [4- (трифторметокси) фенил] -2- [2-
(трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил] пиримидин-
4, 6-диамина
- 68 2- (6-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 69 N- [4- (дифторметокси) фенил] -2- (6-фтор-2-
метилимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 70 N- [4- (трифторметил) фенил] -2- (1, 3, 5-триметил-1Н-
пиразол-4-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 71 2- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 72 N- [4- (дифторметокси) фенил] -2- (6-фтор-2-метил-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 73 2- (2-метил-1Н-имидазо [4, 5-б] пиридин-1-ил) -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 74 2- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [3-фтор-
4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 75 2- (2-циклопропил-6-фторимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) -N-
[4- (дифторметокси) -3-фторфенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 76 N- [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] -2- (6-фтор-2-метил-
1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 77 N- [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] -2- (2-этил-6-фтор-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 78 2- (2-циклопропил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4-
(дифторметокси) -3-фторфенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 79 N- [4- (трифторметил) фенил] -2- (2, 5, 6-триметил-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 80 N- [3-фтор-4- (трифторметил) фенил] -2- (2-метил-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 81 2- (2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 82 2- (2-циклопропил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 83 2- (2-циклопропил-5-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина

- 84 [3-(4-амино-6-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-2-ил)-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]метанола
- 85 2-(6-бром-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 86 2-(2,6-диметил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 87 2-(6-этил-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 88 2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 89 2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 90 2-{[2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-6-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-ил]амино}этанола
- 91 2-(6-этил-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 92 2-(2-циклопропил-6-фтор-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 93 2-(6-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 94 2-(6-фтор-2-метил-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 95 5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 96 2-(6-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 97 2-(6-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 98 2-(5-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 99 2-(5-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 100 2-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина

- 101 N- [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] -2- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 102 N- [4- (дифторметокси) фенил] -2- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 103 2- (2-циклопропил-6-фтор-1Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-1-ил) -N- [4- (дифторметокси) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 104 2- (6-хлор-2-метил-1Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-1-ил) -N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 105 2- (6-хлор-2-этил-1Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-1-ил) -N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 106 N- [4- (дифторметокси) фенил] -5-фтор-2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 107 2- (2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил) -5-фтор-N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 108 5-фтор-2- (5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 109 5-фтор-2- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 110 N- [4- (дифторметокси) фенил] -5-фтор-2- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 111 N- [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] -5-фтор-2- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 112 N- [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] -5-фтор-2- (5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 113 N- [4- (дифторметокси) фенил] -5-фтор-2- (5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 114 2- (6-хлор-2-метил-1Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-1-ил) -5-фтор-N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 115 2- (6-хлор-2-метил-1Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-1-ил) -N- [4- (дифторметокси) фенил] -5-фторпиримидин-4, 6-диамина
- 116 2- (6-хлор-2-метил-1Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-1-ил) -N- [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] -5-фторпиримидин-4, 6-диамина

- 117 2-(2-циклопропил-6-фтор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 118 2-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин
- 119 N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 120 2-(2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 121 2-(2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 122 2-(2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 123 N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 124 N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 125 2-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 126 N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 127 2-(4,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 128 N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(4,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 129 2-(2-этил-4,6-дифтор-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 130 N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(2-этил-4,6-дифтор-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 131 N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(4,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина

- 132 N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-4,6-дифтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 133 N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 134 5-фтор-2-(4-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 135 N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(4-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 136 N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(4-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 137 5-фтор-2-(2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 138 N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 139 N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 140 2-(2-циклопропил-4-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 141 2-(2-циклопропил-4-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 142 2-(2-циклопропил-4-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 143 2-(2-циклопропил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 144 N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 145 N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-[2-(дифторметил)-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил]пиримидин-4,6-диамина
- 146 2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(метилсульфанил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 147 2-[2-(1-метилциклопропил)-1Н-бензимидазол-1-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 148 N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-[2-(1-метилциклопропил)-1Н-бензимидазол-1-ил]пиримидин-4,6-диамина

- 149 2- (2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 150 2- [2- (метоксиметил) -1Н-бензимидазол-1-ил] -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 151 2- [2- (пропан-2-ил) -1Н-бензимидазол-1-ил] -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 152 2- [2- (дифторметил) -1Н-бензимидазол-1-ил] -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 153 2- (2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 154 2- (2-метилпиразоло [1, 5-а] пиридин-3-ил) -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 155 2- (2-циклопропил-6-фтор-1Н-имидазо [4, 5-б] пиридин-1-
ил) -N- [4- (дифторметокси) фенил] -5-фторпиримидин-4, 6-
диамина
- 156 N- [4- (дифторметокси) фенил] -2- (2-этил-1Н-бензимидазол-
1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 157 N- [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] -2- (2-этил-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 158 2- (5-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -5-фтор-N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 159 2- (5-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4-
(дифторметокси) фенил] -5-фторпиримидин-4, 6-диамина
- 160 2- (6-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -5-фтор-N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 161 2- (6-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4-
(дифторметокси) фенил] -5-фторпиримидин-4, 6-диамина
- 162 2- (2-этил-5-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -5-фтор-N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 163 N- [4- (дифторметокси) фенил] -2- (2-этил-5-фтор-1Н-
бензимидазол-1-ил) -5-фторпиримидин-4, 6-диамина
- 164 2- (2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил) -5-фтор-N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 165 N- [4- (дифторметокси) фенил] -2- (2-этил-6-фтор-1Н-
бензимидазол-1-ил) -5-фторпиримидин-4, 6-диамина

- 166 5-хлор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 167 5-хлор-2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 168 5-хлор-N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 169 5-фтор-2-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 170 N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 171 N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 172 5-метил-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 173 N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 174 5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]-2-(2,6,8-триметилимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 175 N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(2,6,8-триметилимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 176 N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(2,6,8-триметилимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 177 5-фтор-2-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 178 5-фтор-2-[6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 179 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамина
- 180 2-(2-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамина

- 181 [3-(4-амино-6-{[4-(дифторметокси) фенил] амино}-5-фторпиримидин-2-ил)-5-фторпиразоло[1,5-а] пиридин-2-ил] метанола
- 182 2-[2-(метилсульфанил)-1Н-бензимидазол-1-ил]-N-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-4,6-диамина
- 183 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[6-(трифторметил) пиридин-3-ил] пиримидин-4,6-диамина
- 184 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил) пиримидин-4,6-диамина
- 185 N-(4-хлорфенил)-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4,6-диамина
- 186 N-[4-(дифторметокси) фенил]-2-(2-этил-5-фторпиразоло[1,5-а] пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 187 2-(2-этил-5-фторпиразоло[1,5-а] пиридин-3-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил) фенил] пиримидин-4,6-диамина
- 188 N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(2-этил-5-фторпиразоло[1,5-а] пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 189 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(3-метоксифенил) пиримидин-4,6-диамина
- 190 N-(3-хлорфенил)-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4,6-диамина
- 191 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметокси) фенил] пиримидин-4,6-диамина
- 192 4-{[6-амино-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4-ил] амино} бензонитрила
- 193 метил-4-{[6-амино-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4-ил] амино} бензоата
- 194 5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(3-метилфенил) пиримидин-4,6-диамина
- 195 5-фтор-N-(3-метоксифенил)-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4,6-диамина
- 196 2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил) пиримидин-4,6-диамина

- 197 N- (4-метоксифенил) -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 198 N- [4- (диметиламино) фенил] -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 199 5-фтор-2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- (4-метилфенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 200 5-фтор-N- (4-метоксифенил) -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 201 N- (4-хлорфенил) -5-фтор-2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 202 4- { [6-амино-5-фтор-2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4-ил] амино } бензонитрила
- 203 N- (1, 3-бензодиоксол-5-ил) -5-фтор-2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 204 5-фтор-2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4- (трифторметокси) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 205 N- (1, 3-бензодиоксол-5-ил) -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 206 N- (2, 2-дифтор-1, 3-бензодиоксол-5-ил) -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 207 N- (3-фтор-4-метоксифенил) -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 208 N- (6-метоксипиримидин-3-ил) -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 209 N- (4-хлорфенил) -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 210 4- { [6-амино-2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4-ил] амино } бензонитрила
- 211 2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- (4-нитрофенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 212 N- (4-бромфенил) -2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 213 2- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -5-фтор-N- (4-метилфенил) пиримидин-4, 6-диамина

- 214 2- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -5-фтор-N-
(4-метоксифенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 215 N- (4-хлорфенил) -2- (5, 6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-
1-ил) -5-фторпиримидин-4, 6-диамина
- 216 N- [4- (дифторметокси) фенил] -5-фтор-2- [2- (метоксиметил) -
1Н-бензимидазол-1-ил] пиримидин-4, 6-диамина
- 217 5-фтор-2- [2- (метоксиметил) -1Н-бензимидазол-1-ил] -N- (4-
метилфенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 218 5-фтор-2- [2- (метоксиметил) -1Н-бензимидазол-1-ил] -N- (4-
метоксифенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 219 N- (4-хлорфенил) -5-фтор-2- [2- (метоксиметил) -1Н-
бензимидазол-1-ил] пиримидин-4, 6-диамина
- 220 5-фтор-2- [2- (метоксиметил) -1Н-бензимидазол-1-ил] -N- [4-
(трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 221 2- (2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4-
(трифторметокси) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 222 1- (4-амино-5-фтор-6- { [4-
(трифторметил) фенил] амино } пиримидин-2-ил) -2-метил-1Н-
бензимидазол-6-карбонитрила
- 223 1- (4-амино-6- { [4- (дифторметокси) фенил] амино } -5-
фторпиримидин-2-ил) -2-метил-1Н-бензимидазол-6-
карбонитрила
- 224 1- { 4-амино-5-фтор-6- [(4-метилфенил) амино] пиримидин-2-
ил } -2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонитрила
- 225 1- { 4-амино-5-фтор-6- [(4-метоксифенил) амино] пиримидин-
2-ил } -2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонитрила
- 226 1- (4-амино-6- { [4- (дифторметокси) фенил] амино } -5-
фторпиримидин-2-ил) -2-метил-1Н-бензимидазол-5-
карбонитрила
- 227 1- { 4-амино-5-фтор-6- [(4-метилфенил) амино] пиримидин-2-
ил } -2-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрила
- 228 1- { 4-амино-5-фтор-6- [(4-метоксифенил) амино] пиримидин-
2-ил } -2-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрила

- 229 1-(4-амино-5-фтор-6-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрила
- 230 1-{4-амино-6-[(4-хлорфенил)амино] -5-фторпиримидин-2-ил}-2-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрила
- 231 N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(2-метил-6-нитро-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 232 5-фтор-2-(2-метил-6-нитро-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамина
- 233 5-фтор-N-(4-метоксифенил)-2-(2-метил-6-нитро-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 234 N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 235 N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 236 5-фтор-2-(2-метил-6-нитро-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 237 N-(4-хлорфенил)-2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 238 2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 239 5-фтор-N-(4-метоксифенил)-2-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)пиримидин-4,6-диамина
- 240 N-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина
- 241 2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамина
- 242 2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамина
- 243 2-(5,7-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 244 5-фтор-2-(6-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина
- 245 N-(4-хлорфенил)-5-фтор-2-(6-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина

- 246 5-фтор-2- (6-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N-
[4- (трифторметокси) фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 247 N- [4- (дифторметокси) фенил] -5-фтор-2- (6-метокси-2-
метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 248 5-фтор-2- (6-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N-
(4-метилфенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 249 5-фтор-2- (6-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N-
(4-метоксифенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 250 N- (1, 3-бензодиоксол-5-ил) -5-фтор-2- (6-метокси-2-метил-
1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 251 N- (4-хлорфенил) -5-фтор-2- (6-фтор-2-метилимидазо [1, 2-
а] пиридин-3-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 252 5-фтор-2- (6-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) -N-
(4-метоксифенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 253 5-фтор-2- (6-фтор-2-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-3-ил) -N-
(4-метилфенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 254 5-фтор-2- (2-метил-5-нитро-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- (4-
метилфенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 255 5-фтор-N- (4-метоксифенил) -2- (2-метил-5-нитро-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 256 2- (6-амино-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -5-фтор-N- (4-
метоксифенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 257 2- (6-амино-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4-
(дифторметокси) фенил] -5-фторпиримидин-4, 6-диамина
- 258 2- (6-амино-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -5-фтор-N- (4-
метилфенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 259 N- (4-хлорфенил) -5-фтор-2- (5-фтор-2-метил-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 260 N- (4-хлор-3-фторфенил) -5-фтор-2- (5-фтор-2-метил-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 261 N- (4-хлор-3-фторфенил) -5-фтор-2- (2-метил-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 262 N- (4-хлор-3-фторфенил) -5-фтор-2- (6-фтор-2-метил-1Н-
бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина

- 263 N-(4-хлорфенил)-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 264 2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 265 2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метоксифенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 266 N-[4-(диметиламино)фенил]-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 267 N-(4-хлор-3-фторфенил)-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 268 2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(3-метилфенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 269 N-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамина
- 270 2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилфенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 271 2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метоксифенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 272 2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметокси)фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 273 N-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4, 6-диамина
- 274 N-(4-хлорфенил)-2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4, 6-диамина
- 275 N-(4-хлор-3-фторфенил)-2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4, 6-диамина
- 276 2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилфенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 277 2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метоксифенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 278 2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметокси)фенил] пиримидин-4, 6-диамина
- 279 N-(4-хлорфенил)-2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4, 6-диамина
- 280 N-(4-хлор-3-фторфенил)-2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4, 6-диамина
- 281 5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 282 5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метоксифенил) пиримидин-4, 6-диамина
- 283 5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметокси)фенил] пиримидин-4, 6-диамина и
- 284 2-(6-амино-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил] пиримидин-4, 6-диамина;

где форма соединения формулы (I) выбрана из его соли, сложного эфира, гидрата, сольвата, хелата, клатрата, полиморфа, изотополога, стереоизомера, рацемата, энантиомера, диастереомера или таутомера.

Терминология

Химические термины, используемые выше и повсеместно в описании, содержащемся в настоящем изобретении, если специально не определено иное, будут понятны обычному специалисту в данной области и имеют следующие указанные значения.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "C₁₋₈алкил" относится к насыщенным углеводородным радикалам, содержащим от одного до восьми атомов углерода в конфигурации прямой или разветвленной цепи, включая, без ограничения, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил,

втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т.п. В некоторых вариантах воплощения, C_{1-8} алкил включает C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкил и т.п. C_{1-8} алкильный радикал может быть необязательно замещенным в случае, когда это позволяют доступные валентности.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " C_{2-8} алкенил" относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, содержащим от двух до восьми атомов углерода в конфигурации прямой или разветвленной цепи и одну или несколько углерод-углеродных двойных связей в ней, включая, без ограничения, этенил, аллил, пропенил и т.п. В некоторых вариантах воплощения, C_{2-8} алкенил включает C_{2-6} алкенил, C_{2-4} алкенил и т.п. C_{2-8} алкенильный радикал может быть необязательно замещенным в случае, когда это позволяют доступные валентности.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " C_{2-8} алкинил" относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, содержащим от двух до восьми атомов углерода в конфигурации прямой или разветвленной цепи и одну или несколько углерод-углеродных тройных связей в ней, включая, без ограничения, этинил, пропирил и т.п. В некоторых вариантах воплощения, C_{2-8} алкинил включает C_{2-6} алкинил, C_{2-4} алкинил и т.п. C_{2-8} алкинильный радикал может быть необязательно замещенным в случае, когда это позволяют доступные валентности.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " C_{1-8} алкокси" относится к насыщенным углеводородным радикалам, содержащим от одного до восьми атомов углерода, имеющим прямую или разветвленную конфигурацию цепи формулы: $-O-C_{1-8}$ алкил, включая, без ограничения, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и т.п. В некоторых вариантах воплощения, C_{1-8} алкокси включает C_{1-6} алкокси, C_{1-4} алкокси и т.п. C_{1-8} алкокси радикал может быть необязательно замещенным в случае, когда это позволяют доступные валентности.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " C_{3-14} циклоалкил" относится к насыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому углеводородному радикалу, включая, без ограничения, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1Н-инданил, инденил, 2,3-дигидро-1Н-инденил, тетрагидронафталенил и т.п. В некоторых вариантах воплощения, C_{3-14} циклоалкил включает C_{3-8} циклоалкил, C_{5-8} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкил и т.п. C_{3-14} циклоалкильный радикал может быть необязательно замещенным в случае, когда это позволяют доступные валентности.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "арил" относится к моноциклическому, бициклическому или полициклическому ароматическому радикалу с углеродной кольцевой структурой, включая, без ограничения, фенил, нафтил (также называемый нафталинил), антраценил, флуоренил, азуленил, фенантренил и т.п. Арильный радикал может быть необязательно замещенным в случае, когда это позволяют доступные валентности.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "гетероарил" относится к моноциклическому, бициклическому или полициклическому ароматическому радикалу с углеродной кольцевой структурой, в котором один или несколько кольцевых углеродных атомов замещены, в случае, где это возможно с точки зрения стабильности структуры, одним или несколькими гетероатомами, такими как атом О, S или N, включая, без ограничения, фуранил, тиенил (также называемый тиофенил), пирролил, пиразолил (также называемый 1Н-пиразолил), имидазолил (также называемый 1Н-имидазолил), изоксазолил (также называемый 1,2-оксазолил), изотиазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиранил, тиопиранил, пиридилил (также называемый пиридил), пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, индолил (также называемый 1Н-индолил), азаиндолил, индазолил (также называемый 2Н-индазолил), азаиндазолил, изоиндолил, индолизинил, бензофуранил, бензотиенил, бензимидазолил (также называемый 1Н-бензимидазолил), бензотиазолил, бензоксазолил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил, пиразоло[1,5-a]пиридилил, пиразоло[1,5-c]пиримидинил, имидазо[1,2-a]пиридилил, 1Н-имидазо[4,5-b]пиридилил, 1Н-имидазо[4,5-c]пиридилил, имидазо[1,2-a]пиразинил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, 7Н-пуринил, 9Н-пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, акридилил и тому подобное и их гомологи и региоизомеры. Гетероарильный радикал может быть необязательно замещенным по кольцевому атому углерода или азота, когда это позволяют доступные валентности.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "гетероцикл" относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому радикалу с углеродной кольцевой структурой, в котором один или несколько кольцевых углеродных атомов замещены, в случае, где это возможно с точки зрения стабильности структуры, гетероатомом, таким как атом О, S или N, включая, без ограничения, оксиранил, оксетанил, азетидинил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, дигидротииенил, тетрагидротииенил, пирролинил, пирролидинил, дигидропиразолил, пиразолинил, пиразолидинил, дигидроимидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, триазолинил, триазолидинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тетразолинил, тетразолидинил, 1,3-диоксоланил, дигидро-2Н-пиранил, тетрагидро-2Н-пиранил, дигидропиридилил, тетрагидропиридилил, дигидропиримидинил, тетрагидропиримидинил, дигидропиразинил, тетрагидропиразинил, дигидропиридазинил, тетрагидропиридазинил, пиперазинил, пиперидинил, морфоли-

нил, тиоморфолинил, дигидротриазинил, тетрагидротриазинил, гексагидротриазинил, 1,4-дiazепанил, дигидроиндолил, индолинил, тетрагидроиндолил, дигидроиндазолил, тетрагидроиндазолил, дигидроизоиндолил, дигидробензофуранил, тетрагидробензофуранил, дигидробензотиенил, тетрагидробензотиенил, дигидробензоимидазолил, тетрагидробензоимидазолил, дигидробензооксазолил, тетрагидробензооксазолил, дигидробензооксазинил, тетрагидробензооксазинил, бензо[1,3]диоксолил (также называемый 1,3-бензодиоксолил), бензо[1,4]диоксанил (также называемый 1,4-бензодиоксанил или 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил), бензо[1,4]диоксинил (также называемый 1,4-бензодиоксинил), 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазолил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридинил, дигидропуринил, тетрагидропуринил, дигидрохинолинил, тетрагидрохинолинил, дигидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, дигидрохиназолинил, тетрагидрохиназолинил, дигидрохиноксалинил, тетрагидрохиноксалинил и тому подобное и их соответствующие гомологи. Гетероциклический радикал может быть необязательно замещенным по кольцевому атому углерода или азота, когда это позволяет доступные валентности.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $B(OR_8)_2$ " относится к радикалу формулы $-B[(OH)(OH)]$, когда R_8 представляет собой водород; или $-B[(OH)(O-C_{1-8}алкил)]$, когда R_8 независимо представляет собой водород или $C_{1-8}алкил$; или $-B[(O-C_{1-8}алкил)(O-C_{1-8}алкил)]$, когда R_8 представляет собой $C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкокси-C_{1-8}алкил$ " относится к радикалу формулы $-C_{1-8}алкил-O-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкокси-C_{1-8}алкиламино$ " относится к радикалу формулы $-NH-C_{1-8}алкил-O-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкокси-C_{2-8}алкенил$ " относится к радикалу формулы $-C_{2-8}алкенил-O-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкокси-C_{2-8}алкинил$ " относится к радикалу формулы $-C_{2-8}алкинил-O-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкоксикарбонил$ " относится к радикалу формулы $-C(O)-O-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкоксикарбонил-C_{1-8}алкил$ " относится к радикалу формулы $-C_{1-8}алкил-C(O)-O-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкоксикарбониламино$ " относится к радикалу формулы $-NH-C(O)-O-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкоксикарбониламино-C_{1-8}алкил$ " относится к радикалу формулы $-C_{1-8}алкил-NH-C(O)-O-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкоксиимино-C_{1-8}алкил$ " относится к радикалу формулы $-C_{1-8}алкил(=N-O-C_{1-8}алкил)$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкиламино$ " относится к радикалу формулы $-NH-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $(C_{1-8}алкил)_2$ -амино" относится к радикалу формулы $-N(C_{1-8}алкил)_2$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкиламино-C_{1-8}алкил$ " относится к радикалу формулы $-C_{1-8}алкил-NH-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $(C_{1-8}алкил)_2$ -амино- $C_{1-8}алкил$ " относится к радикалу формулы $-C_{1-8}алкил-N(C_{1-8}алкил)_2$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкиламино-C_{1-8}алкиламино$ " относится к радикалу формулы $-NH-C_{1-8}алкил-NH-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $(C_{1-8}алкил)_2$ -амино- $C_{1-8}алкиламино$ " относится к радикалу формулы: $NH-C_{1-8}алкил-N(C_{1-8}алкил)_2$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкиламинокарбонил$ " относится к радикалу формулы $-C(O)-NH-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $(C_{1-8}алкил)_2$ -аминокарбонил" относится к радикалу формулы $-C(O)-N(C_{1-8}алкил)_2$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкиламинокарбониламино$ " относится к радикалу формулы $-NH-C(O)-NH-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $(C_{1-8}алкил)_2$ -аминокарбониламино" относится к радикалу формулы: $NH-C(O)-N(C_{1-8}алкил)_2$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкиламиносульфонил$ " относится к радикалу формулы $-SO_2-NH-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $(C_{1-8}алкил)_2$ -аминосульфонил" относится к радикалу формулы $-SO_2-N(C_{1-8}алкил)_2$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $C_{1-8}алкиламиносульфониламино$ " относится к радикалу формулы $-NH-SO_2-NH-C_{1-8}алкил$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин " $(C_{1-8}алкил)_2$ -аминосульфониламино" отно-

сится к радикалу формулы $\text{-NH-SO}_2\text{-N(C}_{1-8}\text{алкил)}_2$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "C₁₋₈алкилкарбонил" относится к радикалу формулы -C(O)-C₁₋₈алкил.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "C₁₋₈алкилкарбониламино" относится к радикалу формулы -NH-C(O)-C₁₋₈алкил.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "C₁₋₈алкилкарбониламино-C₁₋₈алкил" относится к радикалу формулы -C₁₋₈алкил-NH-C(O)-C₁₋₈алкил.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "C₁₋₈алкилкарбонилокси" относится к радикалу формулы -O-C(O)-C₁₋₈алкил.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "C₁₋₈алкилкарбонилокси-C₁₋₈алкил" относится к радикалу формулы -C₁₋₈алкил-O-C(O)-C₁₋₈алкил.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "C₁₋₈алкилсульфонил" относится к радикалу формулы -SO₂-C₁₋₈алкил.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "C₁₋₈алкилтио" относится к радикалу формулы -S-C₁₋₈алкил.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "амино" относится к радикалу формулы $-NH_2$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "амино- C_{1-8} алкил" относится к радикалу формулы $-C_{1-8}алкил-NH_2$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "амино- C_{1-8} алкиламино" относится к радикалу формулы $-NH-C_{1-8}alkyl-NH_2$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "аминокарбонил" относится к радикалу формулы $-C(O)-NH_2$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "аминокарбониламино" относится к радикалу формулы -NH-C(O)-NH_2 .

Как он используется в настоящем изобретении, термин "аминосульфонил" относится к радикалу формулы $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "аминосульфониламино" относится к радикалу формулы $\text{-NH-SO}_2\text{-NH}_2$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "арил-С₁₋₈алкил" относится к радикалу формулы -С₁₋₈алкил-арил.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "арил-С₁₋₈алкиламино" относится к радикалу формулы -NH-С₁₋₈алкил-арил.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "ариламино" относится к радикалу формулы -NH-арил.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "карбоксил" относится к радикалу формулы $-\text{COOH}$, $-\text{C(O)OH}$ или $-\text{CO}_2\text{H}$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "формил" относится к радикалу формулы $-\text{C}(\text{O})-\text{H}$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "формил-оксил" относится к радикалу формулы $-O-C(O)-H$.

Как он используется в настоящем изобретении, термины "галo" или "галоген" относятся к радикалу, включающему атом галогена, включая фтор, хлор, бром и йод.

Как он используется в настоящем изобретении, 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 замещенным в случае, когда это позволяют доступные валентности, одним или несколькими атомами галогена. В некоторых вариантах воплощения, галоген- C_{1-8} алкокси включает галоген- C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-4} алкокси и т.п.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "галоген-С₁₋₈алкоксикарбонил" относится к радикалу формулы -C(O)-O-С₁₋₈алкилгало.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "галоген- C_{1-8} алкил" относится к радикалу формулы $-C_{1-8}$ алкилгалоген, где C_{1-8} алкил может быть частично или полностью замещенным в случае, когда это позволяют доступные валентности, одним или несколькими атомами галогена. В некоторых вариантах воплощения, галоген- C_{1-8} алкил включает галоген- C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-4} алкил и т.п.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "галоген-C₁₋₈алкилкарбонил" относится к радикалу формулы -C(O)-C₁₋₈алкилгало.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "галоген- C_{1-8} алкилсульфонил" относится к радикалу формулы $-SO_2-C_{1-8}$ алкилгало.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "галоген- C_{1-8} алкилтио" относится к радикалу формулы $-S-C_{1-8}$ алкилгало.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "гетероарил- C_{1-8} алкил" относится к радикалу формулы - C_{1-8} алкилгетероарил.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "гидроксил-С₁₋₈алкокси" относится к ради-

калу формулы $-O-C_{1-8}\text{алкил}-OH$, где $C_{1-8}\text{алкил}$ может быть частично или полностью замещенным в случае, когда это позволяют доступные валентности, одним или несколькими гидроксильными радикалами.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "гидроксил- $C_{1-8}\text{алкил}$ " относится к радикалу формулы $-C_{1-8}\text{алкил}-OH$, где $C_{1-8}\text{алкил}$ может быть частично или полностью замещенным в случае, когда это позволяют доступные валентности, одним или несколькими гидроксильными радикалами.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "гидроксиламино" относится к радикалу формулы $-NH-OH$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "гидроксил- $C_{1-8}\text{алкиламино}$ " относится к радикалу формулы $-NH-C_{1-8}\text{алкил}-OH$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "гидроксил- $C_{1-8}\text{алкиламино}-C_{1-8}\text{алкил}$ " относится к радикалу формулы $-C_{1-8}\text{алкил}-NH-C_{1-8}\text{алкил}-OH$.

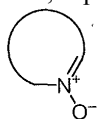
Как он используется в настоящем изобретении, термин "гидроксил- $C_{1-8}\text{алкиламино}-C_{1-8}\text{алкиламино}$ " относится к радикалу формулы $-NH-C_{1-8}\text{алкил}-NH-C_{1-8}\text{алкил}-OH$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "гидроксилимино- $C_{1-8}\text{алкил}$ " относится к радикалу формулы $-C_{1-8}\text{алкил}(=N-OH)$.

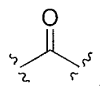
Как он используется в настоящем изобретении, термин "имино" относится к радикалу формулы $=NH$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "имино- $C_{1-8}\text{алкил}$ " относится к радикалу формулы $-C_{1-8}\text{алкил}(=NH)$.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "N-оксид" относится к группе формулы:



Как он используется в настоящем изобретении, термин "оксо" относится к группе формулы:



Как он используется в настоящем изобретении, термин " $P(O)(R_7)_2$ -амино" относится к радикалу формул $-NH-P(O)(-O-C_{1-8}\text{алкил})(OH)$, когда R_7 независимо представляет собой гидроксил и $(C_{1-8}\text{алкокси})_n$, где n имеет значение 1; или $-NH-P(O)(OH)_2$, когда R_7 представляет собой гидроксил; или $-NH-P(O)(-O-C_{1-8}\text{алкил})_2$, когда R_7 представляет собой $(C_{1-8}\text{алкокси})_n$, где n имеет значение 1.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "заместитель" означает позиционные переменные на атомах ядра молекулы, которые присоединены в указанном положении атома, замещая один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме, при условии, что атом присоединения не превышает доступную валентность или совместно используемую общую валентность, таким образом, что замещение приводит в результате к стабильному соединению. Соответственно, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят в результате к стабильным соединениям. Предполагается, что любой атом углерода, а также гетероатом, с уровнем валентности, который оказывается незанятым, как описано или показано в настоящем изобретении, содержит достаточное количество атомов водорода для соответствия валентностям, которые описаны или показаны.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "и тому подобное", что касается определенных химических терминов, представленных в настоящем изобретении, означает, что изменения в химических структурах, которые могут быть ожидаемыми для специалистов в данной области, включают, без ограничения, изомеры (включая цепи, разветвления или позиционные структурные изомеры), гидратацию кольцевых систем (включая насыщение или частичное ненасыщение моноциклических, бициклических или полициклических кольцевых структур) и все другие вариации, когда это позволяют доступные валентности, которые приводят в результате к стабильному соединению.

Для целей данного описания, где один или несколько вариантов заместителя для соединения формулы (I) охватывают функциональные группы, включенные в соединение формулы (I), каждая функциональная группа, появляющаяся в любом месте в раскрываемом соединении, может быть независимо выбрана и по мере необходимости независимо и/или необязательно замещена.

Как он используется в настоящем изобретении, термины "независимо выбранный" или "каждый выбран" относятся к функциональным переменным в перечне заместителей, которые могут быть присоединены более чем один раз на структуре ядра молекулы, где картина замещения в каждом случае является независимой от картины замещения в каждом другом случае. Кроме того, использование в качестве переменной заместителя родового типа на структуре ядра для соединения, описанного в настоящем изобретении, подразумевает включение замены родового типа заместителя видами заместителей, которые включены в конкретный род, например, арил может быть заменен фенилом или нафталином и тому подобным, таким образом, что полученное соединение будет включено в объем соединений, описанных в настоящем изобретении.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "необязательно замещенный" означает, что указанные переменные, группы, радикалы или фрагменты, используемые в качестве заместителей, представляют объем рода и могут быть независимо выбраны, при необходимости, для замещения одного или нескольких атомов водорода на обозначенном атоме присоединения основной молекулы.

Как они используются в настоящем изобретении, термины "стабильное соединение" или "стабильная структура" означают соединение, которое является достаточно прочным для его выделения до полезной степени чистоты из реакционной смеси и его формулирования в эффективное терапевтическое средство.

Названия соединений, используемые в настоящем изобретении, были получены с использованием программы ACD Labs Index Name, предоставленной компанией ACD Labs и/или программы ChemDraw Ultra, предоставленной компанией CambridgeSoft. Когда название соединения, раскрытого в настоящем изобретении, не соответствует обозначенной структуре, представленная структура будет заменять собой использование названия для определения такого соединения.

Формы соединений

Как он используется в настоящем изобретении, 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 подвидам соединения формулы (I) или его формы, как определено в настоящем изобретении. Для того, чтобы не повторять различные подвиды соединения формулы (I), в конкретных вариантах воплощения изобретения термин "соединение (соединений) формулы (I) или его форма" используется инклюзивно для обозначения соединения(соединений) формулы (Ia) или его формы, соединения(соединений) формулы (II) или его формы, соединения(соединений) формулы (IIa) или его формы, соединения(соединений) формулы (III) или его формы, соединения (соединений) формулы (IIIa) или его формы, соединения(соединений) формулы (IV) или его формы или соединения(соединений) формулы (IVa) или его формы, либо по отдельности, либо вместе. Таким образом, предполагается, что варианты воплощения и ссылки на "соединение формулы (I)" включают соединения формулы (Ia), соединения формулы (II), соединения формулы (IIa), соединения формулы (III), соединения формулы (IIIa), соединения формулы (IV) и соединения формулы (IVa).

Как он используется в настоящем изобретении, термин "форма" означает соединение формулы (I), выбранное из его свободной кислоты, свободного основания, соли, сложного эфира, гидрата, сольвата, хелата, клатрата, полиморфа, изотополога, стереоизомера, рацемата, энантиомера, диастереомера или таутомера.

В конкретных вариантах воплощения, описанных в настоящем изобретении, форма соединения формулы (I) выбрана из его соли, изотополога, стереоизомера, рацемата, энантиомера, диастереомера или таутомера.

В конкретных вариантах воплощения, описанных в настоящем изобретении, форма соединения формулы (I) выбрана из его свободной кислоты, изотополога, стереоизомера, рацемата, энантиомера, диастереомера или таутомера.

В конкретных вариантах воплощения, описанных в настоящем изобретении, форма соединения формулы (I) выбрана из его свободного основания, изотополога, стереоизомера, рацемата, энантиомера, диастереомера или таутомера.

В конкретных вариантах воплощения, описанных в настоящем изобретении, форма соединения формулы (I) представляет собой его свободную кислоту, свободное основание или соль.

В конкретных вариантах воплощения, описанных в настоящем изобретении, форма соединения формулы (I) представляет собой его изотополог.

В конкретных вариантах воплощения, описанных в настоящем изобретении, форма соединения формулы (I) представляет собой его стереоизомер, рацемат, энантиомер или диастереомер.

В конкретных вариантах воплощения, описанных в настоящем изобретении, форма соединения формулы (I) представляет собой его таутомер.

В конкретных вариантах воплощения, описанных в настоящем изобретении, форма соединения формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В конкретных вариантах воплощения, описанных в настоящем изобретении, соединение формулы (I) или его форма является выделенным для использования.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "выделенный" означает физическое состояние соединения формулы (I) или его формы после его выделения и/или разделения и/или очистки из процесса синтеза (например, из реакционной смеси) или природного источника, или сочетания вышеуказанных источников, в соответствии со способом или способами выделения, разделения или очистки, описанными в настоящем изобретении или хорошо известными специалистам в данной области (например, хроматография, перекристаллизация и тому подобное), с достаточной чистотой, чтобы можно было охарактеризовать соединение стандартными аналитическими методами, описанными в настоящем изобретении или хорошо известными специалистам в данной области.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "защищенный" означает, что функциональная группа в соединении формулы (I) или его форме находится в модифицированной форме для исклю-

чения нежелательных побочных реакций функциональной группы, когда соединение подвергают взаимодействию. Подходящие защитные группы должны быть известны специалистами со средней квалификацией в этой области, а также их можно найти в стандартных справочниках, таких как, например, T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis* (2007), Wiley, New York.

Пролекарства и сольваты соединений формулы (I) или их форм, описанные в настоящем изобретении, также предусмотрены.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "пролекарство" означает, что функциональная группа в соединении формулы (I) находится в форме (например, действуя как активный или неактивный предшественник лекарственного средства), которая преобразуется *in vivo* с образованием активного или более активного соединения формулы (I) или его формы. Преобразование может происходить посредством различных механизмов (например, под действием метаболических и/или не-метаболических химических процессов), таких как, например, путем гидролиза и/или метаболизма в крови, печени и/или других органах и тканях. Обсуждение использования пролекарств представлено в V.J. Stella, et al., *"Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Prodrugs: Challenges and Rewards"*, American Association of Pharmaceutical Scientists and Springer Press, 2007.

В одном примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может включать сложный эфир, образованный замещением атома водорода кислотной группы функциональной группой, такой как алкил и т.п. В другом примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит спиртовую функциональную группу, пролекарство может быть образовано путем замещения атома водорода спиртовой группы функциональной группой, такой как алкил или карбонилкси и т.п. В другом примере, когда соединение формулы (I) или его форма содержит функциональную группу амина, пролекарство может быть образовано путем замещения одного или нескольких атомов водорода группы амина функциональной группой, такой как алкил или замещенный карбонил.

Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (I) или их форм включают соединения, замещенные одной или несколькими из следующих групп: эфиры карбоновых кислот, сульфонатные эфиры, эфиры аминокислот, фосфонатные эфиры (например, фосфорамидиновая кислота, используемая для выделения фосфорамидиновой кислоты) и моно-, ди- или трифосфатные эфиры, дополнительно замещенные алкилом, при необходимости. Как описано в настоящем изобретении, специалисту с обычной квалификацией в данной области должно быть понятно, что один или несколько из таких заместителей можно использовать для получения соединения формулы (I) или его формы в качестве пролекарства.

Соединения формулы (I) или их формы могут образовывать соли, которые предназначены для включения в объем данного описания. Ссылка на соединение формулы (I) или его форму в настоящем изобретении означает включение солей такого соединения, если не указано иное. Термин "соль (соли)", при использовании в настоящем изобретении, означает кислотные 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 фрагмент, такой как, но не ограничиваясь этим, пиридин или имидазол, так и кислотный фрагмент, такой как, но не ограничиваясь этим, карбоновая кислота, могут быть образованы цвиттерионы ("внутренние соли"), и они включены в термин "соль (соли)", как он используется в настоящем изобретении.

Термин "фармацевтически приемлемая соль (соли)", как он используется в настоящем изобретении, означает такие соли соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, которые являются безопасными и эффективными (т.е. нетоксичными, физиологически приемлемыми) для использования для млекопитающих, и которые обладают биологической активностью, хотя другие соли также являются полезными. Соли соединений Формулы (I) могут быть образованы, например, путем взаимодействия соединения формулы (I) с количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Фармацевтически приемлемые соли включают одну или несколько солей кислотных или основных групп, присутствующих в соединениях формулы (I) или их формах, описанных в настоящем изобретении. Варианты воплощения кислотно-аддитивных солей включают и не ограничены этим, ацетат, кислый фосфат, аскорбат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, битартрат, борат, бутират, хлорид, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, этансульфонат, формиат, фумарат, гентизинат, глюконат, глюкаронат, глутамат, гидробромид, гидрохлорид, дигидрохлорид, гидроиодид, 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 т.п. Один или несколько вариантов воплощения кислотно-аддитивных солей включают хлорид, гидрохлорид, дигидрохлорид, тригидрохлорид, гидробромид, ацетат, диацетат, метансульфонат, сульфат, трифторацетат, соль трифторуксусной кислоты и т.п. Более конкретные варианты воплощения включают хлорид, гидрохлорид, дигидрохлорид, гидробромид, метансульфонат, суль-

фат, трифторацетат, соль трифторуксусной кислоты и т.п.

В конкретных вариантах воплощения соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, соединение выделяют в форме соли, где соединение конъюгировано с солью в соотношении, представленном как, в неограничивающем примере, "соединение:соль (A:B)", где "A" и "B" представляют собой эквиваленты соединения:соль в выделенной форме.

Кроме того, кислоты, которые считаются пригодными для образования фармацевтически полезных солей из основных фармацевтических соединений, обсуждаются, например, в 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. на их веб-сайте). Эти раскрытия включены в настоящее изобретение посредством ссылки на них.

Подходящие основные соли включают, но не ограничены этим, соли алюминия, аммония, кальция, лития, магния, калия, натрия, цинка и диэтианоламина. Некоторые соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, также могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как, но не ограничиваясь этим, дициклогексиламинами, трет-бутиламинами и тому подобное, и с различными аминокислотами, такими как, но не ограничиваясь этим, аргинин, лизин и т.п. Основные азотсодержащие группы могут быть квартизированы агентами, таким как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил- и дибутилсульфаты), галогениды с длинной цепью (например, децил-, лаурил- и стеарил- хлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и феноэтилбромиды) и другие.

Все такие кислотные соли и основные соли предназначены для включения в объем фармацевтически приемлемых солей, как описано в настоящем изобретении. Кроме того, все такие кислотные и основные соли рассматриваются как эквивалентные свободным формам соответствующих соединений для целей данного описания.

Соединения формулы (I) и их формы, также могут существовать в таутомерной форме. Все такие таутомерные формы предусмотрены и предназначены для включения в объем соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении.

Соединения формулы (I) или их формы могут содержать асимметрические или хиральные центры и поэтому могут существовать в различных стереоизомерных формах. Данное 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 настоящем изобретении, могут включать один или несколько хиральных центров и, как таковые, могут существовать в виде рацемических смесей (R/S) или в виде по существу чистых энантиомеров и диастереомеров. Соединения могут также существовать в виде по существу чистых (R) или (S) энантиомеров (когда присутствует один хиральный центр). В одном варианте воплощения, соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, представляют собой (S) изомеры и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу включающих только (S) изомер. В другом варианте воплощения, соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, представляют собой (R) изомеры и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу включающих только (R) изомер. Как будет понятно специалисту в данной области техники, когда присутствует более чем один хиральный центр, соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, могут также существовать в виде (R,R), (R,S), (S,R) или (S,S) изомера, как определено рекомендациями IUPAC Nomenclature Recommendations.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "по существу чистый" относится к соединениям формулы (I) или их формам, состоящим по существу из одного изомера в количестве более чем или равном 90%, в количестве более чем или равном 92%, в количестве более чем или равном 95%, в количестве более чем или равном 98%, в количестве более чем или равном 99% или в количестве, равном 100% одного изомера.

В одном аспекте описания, соединение формулы (I) или его форма представляет собой по существу чистый (S) энантиомер, присутствующий в количестве более чем или равном 90%, в количестве более чем или равном 92%, в количестве более чем или равном 95%, в количестве более чем или равном 98%, в количестве более чем или равном 99% или в количестве, равном 100%.

В одном аспекте описания, соединение формулы (I) или его форма представляет собой по существу чистый (R) энантиомер, присутствующий в количестве более чем или равном 90%, в количестве более чем или равном 92%, в количестве более чем или равном 98%, в количестве более чем или равном 99% или в количестве, равном 100%.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "рацемат" относится к любой смеси изомерных форм, которые не являются "энантиомерно чистыми", включая смеси, такие как, без ограничения, в соотношении примерно 50/50, примерно 60/40, примерно 70/30, или примерно 80/20, примерно 85/15 или

примерно 90/10.

Кроме того, соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, 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, входят в объем соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении.

Диастереомерные смеси могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основании их физико-химических различий при помощи способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены с использованием хиральной ВЭЖХ колонки или других хроматографических способов, известных специалистам в данной области техники.

Энантиомеры также могут быть разделены путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь при помощи реакции с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным соединением, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), с разделением диастереомеров и преобразованием (например, при помощи гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и тому подобное) представленных соединений формулы (I) или их форм (включая соли, сольваты, эфиры и пролекарства и их преобразованные пролекарства), которые могут существовать благодаря асимметрическим атомам углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропизомеры, диастереомерные и региоизомерные формы, предусмотрены в объеме описания в настоящем изобретении. Отдельные стереоизомеры соединений формулы (I) или их форм, описанные в настоящем изобретении, могут, например, быть по существу свободными от других изомеров, или могут присутствовать в рацемической смеси, как описано выше.

Использование терминов "соль", "сольват", "сложный эфир", "пролекарство" и подобных, как это предполагается, в равной степени относится к солям, сольватам, сложным эфирам и пролекарствам энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов, изотопологов или пролекарств соединений по настоящему изобретению.

Термин "изотополог" относится к изотопно-обогащенным соединениям формулы (I) или их формам, которые идентичны тем, которые указаны в настоящем изобретении, но с тем отличием, что один или несколько атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как H^2 , H^3 , C^{13} , C^{14} , N^{15} , O^{18} , O^{17} , P^{31} , P^{32} , S^{35} , F^{18} , Cl^{35} и Cl^{36} соответственно, каждый из которых также входит в объем данного описания.

Конкретные изотопно-обогащенные формы соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении (например, те, которые меченные H^3 и C^{14}), являются полезными в анализах распределения соединения и/или субстрата в тканях. Меченые тритием (т.е. H^3) и углеродом-14 (т.е. C^{14}) изотопы являются особенно предпочтительными благодаря легкости их получения и обнаружения. Кроме того, замещение изотопами, такими как дейтерий (т.е. "обогащенные дейтерием"), может дать некоторые терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности ((например, увеличение периода полураспада *in vivo*), повышенной растворимости, снижения требований к дозировке (например, повышение биодоступности)) или пониженной токсичности (например, уменьшенное ингибирование метаболических ферментов), и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах.

Одно или несколько соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобные, и описание, представленное в настоящем изобретении, предназначено для включения как сольватированных, так и несольватированных форм.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) или его формы, описанных в настоящем изобретении, с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает разные степени ионного и ковалентного связывания, включая водородное связывание. В конкретных случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. В настоящем изобретении, "сольват" охватывает как находящиеся в фазе раствора, так и поддающиеся выделению сольваты. Не имеющие ограничительного характера примеры подходящих сольватов включают этаноляты, метаноляты и т.п.

Одно или несколько соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, необязательно могут быть преобразованы в сольват. Получение сольватов является общеизвестным. Типичный, не имеющий ограничительного характера, способ включает растворение соединения формулы

(I) или его формы в требуемом количестве требуемого растворителя (органического или воды или их смеси) при температуре более высокой, чем температура окружающей среды, и охлаждение раствора при скорости, достаточной для образования кристаллов, которые затем выделяют стандартными способами. Аналитические методы, такие как, например, инфракрасная спектроскопия, показывают наличие растворителя (или воды) в кристаллах в виде сольвата (или гидрата).

Как он используется в настоящем изобретении, термин "гидрат" означает сольват, где молекула растворителя представляет собой воду.

Полиморфные кристаллические и аморфные формы соединений формулы (I) или их формы и соли, сольваты, эфиры и пролекарства соединений формулы (I) или их форм также предназначены для включения в объем соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении.

Применения соединений

Онкоген Bmi-1 впервые был идентифицирован как часть ключевой области вставки/активации вируса мышиного лейкоза Молони в начале 1990-х (1-6). Bmi-1 является членом Polycomb группы (PcG) транскрипционных репрессоров и был идентифицирован в качестве необходимого регулятора самообновления гемопоэтических стволовых клеток (HSC) (76, 77). Парк (Park) обнаружил, что Bmi-1 высокоэкспрессируется в очищенных HSC мыши и человека, и что отсутствие Bmi-1, как показано на примере мыши с Bmi-1 "нокаутом", приводит в результате к прогрессивной потере всех гемопоэтических линий (16). Более того, трансплантация Bmi-1^{-/-} день 14,5 фетальных клеток печени летально облученным нормальным мышам продемонстрировала, что клетки были неспособны к воспроизведению миелоидных клеток, В-клеток и Т-клеток, потому что HSC Bmi-1^{-/-} были неспособны к обновлению (76).

В дополнение к роли Bmi-1 в HSC самообновлении, было обнаружено, что экспрессия Bmi-1 трансгена индуцировала лимфому у мышей (2). Также было обнаружено, что имеет место сверхэкспрессия Bmi-1 во многих типах опухолей, включая острый миелоидный лейкоз, медуллобластому, нейробластому, колоректальный рак, рак легких и рак предстательной железы, и, как было обнаружено, увеличивает злокачественность (34, 78, 61, 79, 80, 65, 43). Было показано, что потеря Bmi-1 в различных человеческих раковых клеточных линиях через Bmi-1 специфическую интерференцию РНК (RNKi) приводит к острой клеточной гибели и ингибированию роста, тогда как было показано, что потеря Bmi-1 в различных нормальных клеточных линиях приводит лишь к умеренному ингибированию роста и незначительной клеточной гибели (69). Таким образом, Bmi-1 необходим для выживания раковых клеток, но имеет минимальный эффект на выживание нормальных клеток.

Bmi-1, как было последовательно экспериментально показано, действует как онкоген и оказался особенно активным в сочетании с с-тус, вызывая лимфому у мышей (7, 8). Роль Bmi-1 в лимфомагенезе частично относят к транскрипционной репрессии INK4a локуса (содержащего как p16^{INK4a}, так и p14^{ARF} гены), приводящей к поддержанию рака и пролиферации опухолевых клеток и предотвращению дифференциации (7, 9). Потеря экспрессии INK4a локуса из-за сайленсинга промотора была тщательно исследована, и имеет важное значение как для прогрессирования, так и для прогнозирования многих типов гематологических раковых заболеваний (10, 11). INK4a locus иногда теряется в результате делеции в лейкозе и лимфоме (12, 13).

Однако было показано, что Bmi-1 играет роль в онкогенезе в моделях без INK4a локуса, указывая на то, что другие локусы, являющиеся важными в раке, регулируются этим белком (14). Экспериментальные результаты также продемонстрировали, что потеря Bmi-1 индуцирует остановку роста и биологическое старение в клетках фибросаркомы, известных как не содержащих INK4a (15). Также существуют свидетельства, что Bmi-1 имеет важное значение для ежового (Hh) пути в раке молочной железы. Активация Hh сигнала повышает Bmi-1 экспрессию, тогда как даун-регуляция Bmi-1 (через siRNA) аннулирует эффекты Hh сигнала на образование маммосфер *in vitro* и ингибирует дуктальное/альвеолярное развитие у мышей (61). В последней работе была продемонстрирована роль Bmi-1 в регуляции экспрессии Нох гена. "Нокдаун" Bmi-1 вызывал глобальную и locus-специфическую потерю H2A убихитинирования, повышающую регуляцию НохC5 гена и ингибирование роста HeLa клеток (17). Другое исследование продемонстрировало, что E2F6 и Bmi-1 сотрудничают в регуляции экспрессии Нох гена (в частности, Нох C10 и B9) и, следовательно, влияют на аксиальное скелетное развитие, но не в репрессии Ink4a-Arf локуса. Эти открытия подчеркивают важность E2F6-Bmi-1 взаимодействия и говорят о том, что Нох и Ink4a-Arf локусы регулируются несколько отличающимися Bmi-1-зависимыми механизмами (18). Осуществляемые в настоящее время исследования предполагают, что Bmi-1 играет разные роли в зависимости от типов клеток и/или стадий развития. Другие гены, регулируемые Bmi-1, еще не идентифицированы.

Было обнаружено, что высокая экспрессия Bmi-1 имеет место в злокачественных заболеваниях, таких как диффузные крупно-В-клеточные лимфомы (DLBCL), В-клеточная неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, острый миелоидный лейкоз, колоректальная карцинома, карцинома печени, немелкоклеточный рак легких, карцинома молочной железы и медуллобластома. Исследование мышей с Bmi-1 "нокаутом" показало, что Bmi-1 необходим для самообновления как лейкозных, так и нормальных гемопоэтических стволовых клеток.

Кроме того, существует доказательство, связывающее уровни Bmi-1 с типами гематологических

опухолей, в частности, с лимфомой Беркитта, мантийно-клеточной лимфомой, лимфомой Ходжкина (21-23), неходжкинской лимфомой, некоторыми Т-клеточными лимфомами (2, 24-31), острым миелоидным лейкозом и Т-ALL (32-35). Raaphorst et al. заметили, что в лимфоме Ходжкина, клетки Рид-Штернберга (HRS) ко-экспрессируют Bmi-1, EZH2 и Mib-1/Ki-67. Поскольку считают, что HRS клетки происходят из лимфоцитов герминативного центра, которые экспрессируют Bmi-1, такие лимфоциты должны утрачивать способность экспрессировать Bmi-1 (и приобретать способность экспрессировать EZH2) по мере их дифференциации. Эти наблюдения говорят о том, что лимфома Ходжкина ассоциирована с aberrантной ко-экспрессией Bmi-1 и EZH2 в этих клетках (22). Оценка популяций стволовых клеток острого миелоидного лейкоза, осуществленная van Gosliga et al. (36), показала, что CD34⁺/CD38⁻ клетки, способные образовывать лейкемические-лейкопластические колонии на субстрате, представляющем собой костный мозг, через по меньшей мере два раунда экспансии, представляли крайне незначительное меньшинство клеточной популяции. Дополнительный анализ показал, что эта клеточная популяция экспрессирует высокие уровни Bmi-1 мРНК и может вызывать агрессивный лейкоз у мышей, тогда как те клетки, которые имеют более низкие уровни Bmi-1 мРНК, не могут (36). Такие исследования говорят об участии Bmi-1 в росте опухоли и клеточном выживании и предполагают центральную функцию в инициации опухоли и поддержании рака и опухолевых стволовых клеток.

Было показано, что уровни Bmi-1 имеют прогностическую значимость в некоторых типах опухолей. Пример этого обнаружен в остром миелоидном лейкозе на основании результатов исследования, оценивающего прогностические значения высоких уровней Bmi-1 у 64 пациентов (32). На основании среднего значения Bmi-1 (54,58%), пациентов делили на две группы и отслеживали выживание. Пациенты с более низкой Bmi-1 позитивностью (<55%, n=33) имели значительно более долгий общий период выживания (P=0,0001), безрецидивного выживания (P=0,0072) и продолжительность ремиссии (P=0,0065) по сравнению с пациентами с более высокими уровнями Bmi-1 (>55%, n=31, соответственно), независимо от возраста группы (32). Подобным образом, Van Galen et al. (37) показали, что уровни Bmi-1 являются высоко прогностическими в диффузной крупно-В-клеточной лимфоме (DLBCL) (37). Неопластические клетки в DLBCL случаях происходят из В-клеток герминативного центра (GCB) или происходящих из них клеток (38). Недавно осуществленные микроматричные анализы показали, что некоторые DLBCL фенотипически напоминают неопухолевые GCB клетки, тогда как некоторые демонстрируют профиль экспрессии, подобный профилю активированных В-клеток (ABC) (39).

Кроме того, пациенты с GCB-подобным фенотипом имеют значительно лучший прогноз, чем пациенты с ABC-подобным фенотипом (40). Bmi-1 был идентифицирован как один из генов, которые различают ABC-подобный DLBCL (39), (41). Другие группы связывают повышенные уровни Bmi-1 с плохим прогнозом при мантийно-клеточной лимфоме (MCL), неходжкинской лимфоме и других лейкозах (22, 26, 27, 29, 42-44), а также многих других типах опухолей, включая нейробластому, глиобластому, гепатоцеллюлярную карциному и рак молочной железы, колоректальный, предстательной железы, легких, гастральный и слюнных желез (45-57). Также было показано, что потеря экспрессии из INK4A локуса имеет прогностическое значение (12, 13). Взяты вместе, эти данные сильно подразумевают роль Bmi-1 в раке и предполагают, что ингибирование неконтролируемой клеточной пролиферации путем ингибирования функции Bmi-1 и снижения уровня Bmi-1 в раковой клетке, опухолевой клетке, стволовой раковой клетке или стволовой опухолевой клетке будет иметь благоприятный терапевтический эффект у пациентов с различными типами рака, особенно у пациентов, пораженных гематологическими раковыми заболеваниями.

Например, MCL представляет собой редкую агрессивную и неизлечимую В-клеточную неходжкинскую лимфому, которая является рефрактерной (т.е. резистентной к традиционной химиотерапии) и ассоциирована с плохим прогнозом. MCL характеризуется t(11;14) (q13;q32) транслокацией, приводящей к амплификации и сверхэкспрессии гена Bmi-1 polycomb группы, который нормально функционирует для самообновления гематopoэтических стволовых клеток, но обладает способностью индуцировать опухоли при его сверхэкспрессии.

Множественная миелома представляет собой еще одно фатальное В-клеточное злокачественное заболевание, характеризующееся аккумуляцией аномальных плазмменных клеток в костном мозге. Стандартная терапия для множественной миеломы аналогична курсу для MCL и обычно состоит из комбинированной химиотерапии, которая часто приводит к 60-70% ответов. Однако, у большинства пациентов со временем будут возникать рецидивы, оставляя для пациентов ограниченные терапевтические опции. Недавно осуществленное профилирование генов экспрессии клеток множественной миеломы выявило повышенную экспрессию Bmi-1 по сравнению с экспрессией в нормальных клетках плазмы, что было подтверждено методом иммуноблоттинга.

Было показано, что Bmi-1 регулируется транскрипционно рядом различных факторов, включая SALL4, FoxM1, c-Myc, E2F-1 и Mel18. Bmi-1 и SALL4 являются предполагаемыми онкогенами, которые модулируют плюрипотентность стволовых клеток и играют роль в лейкемогенезе (который также называют лейкемогенезом). Также было показано, что мышиные Sall4 играют существенную роль в поддержании свойств ES (эмбриональных стволовых) клеток и контроле метаболического пути примитивной внутренней клеточной массы. Yang et al. продемонстрировали, что транскрипция из Bmi-1 промотора

заметно активируется посредством SALL4 доза-зависимым образом (35). Forkhead box транскрипционный фактор FoxM1 экспрессируется в пролиферирующих клетках, и было показано, что он осуществляет повышающую регуляцию уровней Bmi-1 в трансформированных NIH 3T3 клетках в ответ на окислительный стресс через с-мус активацию (58). Bmi-1 гомолог, Mel18, действует как сильный репрессор на экспрессию Bmi-1. Bmi-1 промоторная область содержит функциональный E-box, через который с-Мус и Mel-18 могут регулировать экспрессию Bmi-1. Поскольку Mel18 осуществляет даун-регуляцию экспрессии с-Мус, и Bmi-1 является мишенью с-Мус, эти данные говорят о том, что Mel18 регулирует экспрессию Bmi-1 через репрессию с-Мус в процессе клеточного старения, таким образом, связывая с-Мус и polycomb функцию (59). Подобным образом, появившееся недавно сообщение предполагает, что E2F-1 также может регулировать уровни Bmi-1 в нейробластоме (60). Bmi-1 промотор содержит предполагаемый сайт связывания E2F, необходимый для активации Bmi-1 промотор-зависимой репортерной конструкции посредством E2F-1. Не сообщалось ни о каком пост-транскрипционном или посттрансляционном контроле продукции Bmi-1.

Не ограничиваясь теорией, соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, активируют апоптотические пути, как определено по экспрессии аннексина-V, а также расщепление поли (ADP-рибоза,) полимеразы (PARP) и каспазы-9 и каспазы-7. Анализы клеточного цикла клеток, обработанных этими соединениями формулы (I) или их формами, дополнительно продемонстрировали блок в G₂/M фазе с последующим развитием полиплоидии. Эти открытия говорят о том, что Bmi-1 также может играть роль в ДНК репарации и/или регуляция митоза. Соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, являются полезными ингибиторами функции Bmi-1 и вызывают снижение уровня белка Bmi-1 и, таким образом, представляют собой потенциальные терапевтические средства для любой раковой клетки, опухолевой клетки, стволовой раковой клетки или стволовой опухолевой клетки, которая чрезмерно экспрессирует Bmi-1. Кроме того, соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, ингибируют функцию Bmi-1 и снижают уровни Bmi-1 в среде стволовых раковых клеток и стволовых опухолевых клеток и, таким образом, являются полезными для таргетирования популяций раковых клеток, которые, как было показано, являются резистентными к существующим терапиям (например, таким, которые используют химиотерапевтические средства, представляющие собой большие и малые молекулы, и лучевую терапию, а также направленно действующие терапии, которые преимущественно действуют, неразборчиво повреждая митотические клетки).

В настоящем изобретении представленная форма "Bmi-1", если не указано иное или явно не следует из контекста описания изобретения, относится к Bmi-1 гену. Форма, представленная "Bmi-1", представленная заглавными буквами форма "Bmi-1" или термин "Bmi-1 белок", если не указано иное или явно не следует из контекста описания изобретения, все относятся к Bmi-1 белку.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "ингибитор Bmi-1" или фраза (или ее варианты) "ингибируют функцию Bmi-1 и снижают уровень Bmi-1" относятся к пост-трансляционному ингибированию функции белка Bmi-1 и последующему разложению, приводящим к пониженным уровням белка Bmi-1, присутствующего в опухолевом окружении, включая, но не ограничиваясь этим, *in vitro* и *in vivo* окружения, включающие раковые стволовые клетки или опухолевые стволовые клетки, или раковые стволовые клетки и опухолевые стволовые клетки.

В соответствии с настоящим описанием, 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 внутренне резистентных популяций (например, "раковых стволовых клеток", "опухолевых стволовых клеток" или и тех и других) к химиотерапевтическим средствам. Сообщалось о повышенной экспрессии человеческого Bmi-1 во многих образцах рака и раковых клеточных линиях (2, 42, 51, 56, 61-68). Авторами настоящего изобретения были идентифицированы соединения формулы (I) или их формы, которые ингибируют функцию Bmi-1 и снижают уровень Bmi-1 *in vitro* и *in vivo*, с одновременным ингибированием роста опухолевых клеток и рост ксенотрансплантата *in vivo*.

Один вариант воплощения изобретения, описанного в настоящем изобретении, направлен на способ ингибирования функции Bmi-1 и снижения уровня Bmi-1 для лечения рака, опосредованного Bmi-1, у нуждающегося в этом субъекта, включающий контактирование клетки субъекта, имеющей повышенные уровни Bmi-1, с количеством соединения формулы (I) или его формой, где клетка выбрана из раковой клетки, опухолевой клетки, стволовой раковой клетки или стволовой опухолевой клетки, определение эффективного количества соединения формулы (I) или его формы, которое ингибирует функцию Bmi-1 в клетке, и затем введение эффективного количества соединения формулы (I) или его формы субъекту.

Другой вариант воплощения изобретения, описанного в настоящем изобретении, направлен на способ ингибирования функции Bmi-1 и снижения уровня Bmi-1 для лечения рака, опосредованного Bmi-1, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Другой вариант воплощения изобретения, описанного в настоящем изобретении, направлен на способ лечения рака, опосредованного Bmi-1, у нуждающегося в этом субъекта, включающий контактирование клетки субъекта, имеющей повышенные уровни Bmi-1, с количеством соединения формулы (I)

или его формой, где клетка выбрана из раковой клетки, опухолевой клетки, раковой стволовой клетки или стволовой опухолевой клетки.

Другой вариант воплощения изобретения, описанного в настоящем изобретении, направлен на способ, дополнительно включающий контактирование клетки субъекта, имеющей повышенные уровни Bmi-1, с количеством соединения формулы (I) или его формой, где клетка выбрана из раковой клетки, опухолевой клетки, раковой стволовой клетки или стволовой опухолевой клетки, определение эффективного количества соединения формулы (I) или его формы, которое ингибирует функцию Bmi-1 в клетке, и затем введение эффективного количества соединения формулы (I) или его формы субъекту.

Другой вариант воплощения изобретения, описанного в настоящем изобретении, направлен на способ, в котором эффективное количество соединения формулы (I) или его формы, определенное для ингибирования функции Bmi-1 в контактируемой клетке, снижает уровни Bmi-1 в контактируемой клетке.

Один вариант воплощения способа, описанного в настоящем изобретении, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его формы для ингибирования функции Bmi-1 в раковой клетке *in vivo* или *in vitro*, в опухолевой клетке *in vivo* или *in vitro*, в популяции раковых стволовых клеток *in vivo* или *in vitro* или в популяции опухолевых стволовых клеток *in vivo* или *in vitro*.

Один вариант воплощения способа, описанного в настоящем изобретении, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его формы для снижения уровня Bmi-1 в раковой клетке *in vivo* или *in vitro*, в опухолевой клетке *in vivo* или *in vitro*, в популяции раковых стволовых клеток *in vivo* или *in vitro*, или в популяции опухолевых стволовых клеток *in vivo* или *in vitro*.

Один вариант воплощения способа, описанного в настоящем изобретении, включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его формы для ингибирования пролиферации раковых клеток, пролиферации опухолевых клеток, пролиферации раковых стволовых клеток или пролиферации стволовых опухолевых клеток.

Один вариант воплощения изобретения, описанного в настоящем изобретении, включает применение соединения формулы (I) или его формы для получения лекарственного средства для ингибирования функции Bmi-1 и снижения уровня Bmi-1 для лечения рака, опосредованного Bmi-1, у нуждающегося в этом субъекта, включающее введение эффективного количества лекарственного средства субъекту.

Не ограничиваясь теорией, любой тип рака, опосредованный или зависимый от присутствия чрезмерно экспрессируемого Bmi-1, можно лечить в соответствии с целевым использованием соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "рак" относится к клеткам, в которых Bmi-1 аберрантно экспрессируется или чрезмерно экспрессируется, и клетка зависит от Bmi-1, что касается ее выживания или пролиферации. Не ограничиваясь теорией, клетки могут быть либо стволово-подобными, либо более дифференцированными, но клетка зависит от Bmi-1 в том, что касается возможности неконтролируемого клеточного деления и развития резистентности к цитотоксическим, химиотерапевтическим средствам.

В другом варианте воплощения изобретения, термин "рак, опосредованный Bmi-1" относится к раку, характеризующемуся клетками или фракцией клеток от больного раком пациента, которые сверхэкспрессируют Bmi-1, по сравнению с клетками от пациента без ракового заболевания (т.е. пациента у которого не обнаружен рак, как определено традиционными методами, такими как МРТ, компьютерная томография и т.д.). Альтернативно, термин относится к клеткам или фракции клеток от больного раком пациента, которые, по сравнению с клетками больного раком пациента из окружающих нормальных тканей, экспрессируют уровень Bmi-1, который отличается тем, что он 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% больше, как определено любым способом, обычно используемым в данной области, или описанным в настоящем изобретении, например, в ИФА.

Не имеющие ограничительного характера примеры рака, опосредованного Bmi-1, которое можно лечить с предназначенным для этого применением, описанным в настоящем изобретении, включают: лейкозы, такие как, но не ограничиваясь этим, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острые миелоцитарные лейкозы, такие как, миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный и эритролейкозы и миелодиспластический синдром; хронические лейкозы, такие как, но не ограничиваясь этим, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосистоклеточный лейкоз; истинную полицитемию; лимфомы, такие как, но не ограничиваясь этим, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома; множественные миеломы, такие как, но не ограничиваясь этим, вялотекущая множественная миелома, несекреторная миелома, остеосклеротическая миелома, плазасег-клеточный лейкоз, солитарная плазасег-цитомы и экстрамедуллярная плазасег-цитомы; макроглобулинемию Вальденстрема; моноклональную гаммапатию неясного генеза; доброкачественную моноклональную гаммапатию; болезнь тяжелых цепей; саркомы костей и соединительных тканей, такие как, но не ограничиваясь этим, саркома кости, остеосаркома, хондросаркома, саркома Юинга, гигантоклеточная саркома, фибросаркома кости, хордома, периостальная саркома, саркомы мягких тканей, ангиосаркома (гемангиосаркома), фибросаркома, саркома Капоши, лейомиосаркома, липосаркома, лимфангиосаркома, неврилеммома, рабдомиосаркома, синовиальная саркома; глиальные опухоли головного мозга (т.е. глиомы), такие как, но не ограничиваясь этим, астроцитомы, эпендимомы, олигодендрог-

лиома, глиома ствола головного мозга, глиома оптических путей, диффузная наследственная понтинная глиома, смешанная глиома (т.е. олигоастроцитомы), глиобластома, мультиформная глиобластома, неглиальная опухоль, неврилеммома слухового нерва, краниофарингиома, медуллобластома, менингиома, пинеоцитомы, пинеобластома, первичная лимфома головного мозга; рак молочной железы, включая, но не ограничиваясь этим, дуктальную карциному, аденокарциному, лобулярную (раковая клетка) карциному, интрадуктальный рак, медулярный рак молочной железы, муцинозный рак молочной железы, тубулярный рак молочной железы, папиллярный рак молочной железы, болезнь Паджета и воспалительный рак молочной железы; рак надпочечников, такой как, но не ограничиваясь этим, феохромоцитомы и адренокортикальная карцинома; рак щитовидной железы, такой как, но не ограничиваясь этим, папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы, медулярный рак щитовидной железы и анапластический рак щитовидной железы; рак поджелудочной железы, такой как, но не ограничиваясь этим, инсулинома, гастринома, глюкагонома, вилома, соматостатин-секретирующая опухоль и карциноидная или островково-клеточная опухоль поджелудочной железы; гипопизарные раковые заболевания, такие как, но не ограничиваясь этим, болезнь Кушинга, пролактин-секретирующая опухоль, акромегалия и диабет insipidus; глазные раковые заболевания, такие как, но не ограничиваясь этим, меланома глаза, такая как меланома радужной оболочки, хороидальная меланома и меланома цилиарного тела и ретинобластома; вагинальный рак, такой как плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома и меланома; рак вульвы, такой как плоскоклеточная карцинома, меланома, аденокарцинома, базальноклеточная карцинома, саркома и болезнь Паджета; рак шейки матки, такой как, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома; рак матки, такой как, но не ограничиваясь этим, внутриматочная карцинома и саркома матки; рак яичников, такой как, но не ограничиваясь этим, эпителиальная карцинома яичников, пограничные опухоли, герминогенные опухоли и стромальные опухоли; рак пищевода, такой как, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, аденоидная кистозная карцинома, мукоэпидермоидная карцинома, аденосквамозная карцинома, саркома, меланома, placancer-цитомы, бородавчатый рак и мелкоклеточный рак (раковая клетка); рак желудка, такой как, но не ограничиваясь этим, аденокарцинома, грибовидно разрастающаяся (полипоидная), язвенная, поверхностно распространяющаяся, диффузно распространяющаяся злокачественная лимфома, липосаркома, фибросаркома и карциносаркома; рак толстой кишки; рак прямой кишки; рак печени, такой как, но не ограничиваясь этим, гепатоцеллюлярная карцинома и гепатобластома; рак желчного пузыря, такой как аденокарцинома; холангиокарциномы, такие как, но не ограничиваясь этим, папиллярные, узловые и диффузные; рак легких, такой как немелкоклеточный рак легких, плоскоклеточная карцинома (эпидермоидная карцинома), аденокарцинома, крупноклеточный рак и мелкоклеточный рак легких; тестикулярный рак, такой как, но не ограничиваясь этим, терминальные опухоли, семиномы, анапластическая, классическая (типичная), сперматоцитарная, не-семинома, эмбриональная карцинома, тератоидная карцинома, хориокарцинома (опухоль желточного мешка), рак предстательной железы, такой как, но не ограничиваясь этим, простатическая интраэпителиальная неоплазия, аденокарцинома, лейомиосаркома и рабдомиосаркома; рак полового члена; рак ротовой полости, такой как, но не ограничиваясь этим плоскоклеточная карцинома; базальный рак; рак слюнных желез, такой как, но не ограничиваясь этим, аденокарцинома, мукоэпидермоидная карцинома и аденокистозная карцинома; рак глотки, такой как, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак и бородавчатый рак; рак кожи, такой как, но не ограничиваясь этим, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома и меланома, поверхностная меланома, узловая меланома, меланома типа злокачественного лентиго, акральная лентигозная меланома; рак почек, такой как, но не ограничиваясь этим, почечно-клеточная карцинома, аденокарцинома, гипернефрома, фибросаркома, переходноклеточный рак (почечной лоханки и/или уреты); опухоль Вильмса; рак мочевого пузыря, такой как, но не ограничиваясь этим, переходноклеточный рак, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, карциносаркома. Кроме того, раковые заболевания включают миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиальную саркому, лимфангиоэндотелиальную саркому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластома, эпителиальную карциному, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, карциному потовых желез, карциному слюнных желез, папиллярную карциному и папиллярную аденокарциному (для обзора таких расстройств, см. Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia и Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

Соединения формулы (I) или их формы также являются полезными в лечении, предупреждении и/или контроле течения различных раковых заболеваний, опосредованных Bmi-1, или других аномальных пролиферативных заболеваний (где такое заболевание опосредовано чрезмерно экспрессирующимся Bmi-1 или повышенными уровнями Bmi-1), включая (но не ограничиваясь этим) следующие: карциному, включающую карциному мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, почек, печени, легких, яичников, поджелудочной железы, желудка, матки, щитовидной железы и кожи; включая плоскоклеточную карциному; гемопоэтические опухоли лимфоидного происхождения, включая лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта; гемопоэтические опухоли миелоидного происхождения, включая острый и хронический миелобластный лейкоз и промиелоцитарный лейкоз; опухоли мезенхимального происхождения,

включая фибросаркому и рабдомиосаркому; другие опухоли, включая меланому, семиному, тетратокарциному, нейробластому; опухоли центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, нейробластому, глиому и шванному; опухоли мезенхимального происхождения, включая фибросаркому, рабдомиосаркому и остеосаркому; и другие опухоли, включая меланому, пигментозную ксеродерму, кератоакантому, семиному, фолликулярный рак щитовидной железы и тератокарциному. В некоторых вариантах воплощения, раковые заболевания, связанные с абберациями в апоптозе, лечат в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении. Такие раковые заболевания могут включать, но не ограничены этим, фолликулярные лимфомы, карциномы с p53 мутациями, гормон-зависимые опухоли молочной железы, предстательной железы и яичников и предраковые поражения, такие как семейный аденоматозный полипоз и миелодиспластические синдромы. В конкретных вариантах воплощения изобретения, злокачественные или диспролиферативные изменения (такие как метаплазия и дисплазия) или гиперпролиферативные заболевания кожи, легких, печени, кости, головного мозга, желудка, толстой кишки, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, почек, поджелудочной железы, яичников и/или матки лечат в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении. В других конкретных вариантах воплощения изобретения саркому или меланому лечат, как описано в настоящем изобретении.

В конкретном варианте воплощения изобретения, рак, опосредованный Bmi-1, который лечится, как описано в настоящем изобретении, представляет собой лейкоз, лимфому или миелому (например, множественную миелому). Не имеющие ограничительного характера примеры лейкозов и других, переносимых с кровью раковых заболеваний, опосредованных Bmi-1, которые можно лечить способами, описанными в настоящем изобретении, включают острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый лимфобластный В-клеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, острый миелобластный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), острый монобластный лейкоз, острый эритролейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый не-лимфоцитарный лейкоз, острый недифференцированный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) и волосистоклеточный лейкоз.

Не имеющие ограничительного характера примеры лимфом, опосредованных Bmi-1, которые можно лечить в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении, включают лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей и истинную полицитемию.

В другом варианте воплощения изобретения, рак, опосредованный Bmi-1, который лечится, как описано в настоящем изобретении, представляет собой солидную опухоль. Примеры солидных опухолей, которые можно лечить в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении, включают, но не ограничены этим, фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеогенную саркому, хордому, ангиосаркому, эндотелиальную саркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиальную саркому, синовиому, мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак почек, рак поджелудочной железы, рак кости, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак пищевода, рак желудка, рак ротовой полости, назальный рак, рак гортани, плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярную аденокарциному, цистаденокарциному, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, карциному желчных протоков, хориокарциному, семиному, эмбриональную карциному, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, тестикулярный рак, мелкоклеточный рак легких, карциному мочевого пузыря, рак легких, эпителиальную карциному, глиому, мультиформную глиобластому, астроцитому, медуллобластому, краниофарингиому, эпендимальную глиому, пинеалому, гемангиобластому, невриному слухового нерва, олигодендроглиому, менингиому, рак кожи, меланому, нейробластому и ретинобластому.

В некоторых вариантах воплощения изобретения, рак, опосредованный Bmi-1 включает, но не ограничен этим, рак головного мозга, рак желудка, гематологический рак, рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак слюнных желез, колоректальную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, карциному печени, карциномы или саркомы молочной железы, карциномы или саркомы пищевода, карциномы или саркомы желудка, фибросаркому, глиобластому, диффузную наследственную понтинную глиому, медуллобластому, нейробластому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, В-клеточную неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина или хронический или острый миелоидный лейкоз.

В некоторых вариантах воплощения изобретения, рак, опосредованный Bmi-1 включает, но не ограничен этим, опухоли, которые повторно возникают после терапии, несмотря на улучшенные методы хирургии и облучения. Рецидив опухоли может возникнуть по ряду причин, с одним правдоподобным объяснением существования раковых стволовых клеток (CSC) или опухолевых стволовых клеток (клеток, иницирующих опухоль) в опухолевой популяции. CSC определяются как популяции стволовых клеток относительно любого типа рака крови, злокачественной опухоли или метастатического рака. Опухолевые стволовые клетки представляют собой те клетки, которые конкретно обнаружили внутри

опухоли. Оба вида обладают характеристиками, похожими на нормальные стволовые клетки. Подобно нормальным стволовым клеткам, CSC и опухолевые стволовые клетки обладают потенциалом к самообновлению. В отличие от нормальных стволовых клеток, из-за постоянного присутствия высоких уровней Bmi-1, CSC и опухолевые стволовые клетки не могут окончательно дифференцировать и разрастаться неконтролируемым образом. Их усиленная способность к репарации ДНК также позволяет им стать устойчивыми к цитотоксическим химиотерапевтическим лекарственным препаратам, предназначенными для уничтожения раковых клеток и опухолевых клеток. По этой причине, таргетирование CSC и опухолевых стволовых клеток, которые чрезмерно экспрессируют Bmi-1, может быть подходом для эффективного лечения рака. Еще один подход состоит в том, чтобы таргетировать различные факторы транскрипции, отвечающие за поддержание способности к самообновлению CSC и опухолевых стволовых клеток.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "лечить", "лечение" или "лечащий" относится к (i) предотвращению возникновения заболевания, расстройства и/или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, расстройству и/или состоянию, но у которого еще не диагностировано указанное заболевание, расстройство и/или состояние; (ii) ингибированию заболевания, расстройства и/или состояния, т.е. подавлению его развития; и/или (iii) облегчению заболевания, расстройства и/или состояния, т.е. вызывая регресс заболевания, расстройства и/или состояния.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "субъект" относится к членам человеческого, лошадиного, свиного, бычьего, мышинного, крысиного, собачьего и кошачьего видов. В некоторых вариантах воплощения, субъект представляет собой млекопитающее или теплокровное позвоночное животное. В других вариантах воплощения изобретения, субъект является человеком. Как он используется в настоящем изобретении, термин "пациент" может использоваться взаимозаменяемо с термином "субъект" и "человек".

В некоторых вариантах воплощения изобретения, субъект представляет собой человека в возрасте от 0 до 6 месяцев, от 6 до 12 месяцев, от 6 до 18 месяцев, от 18 до 36 месяцев, от 1 до 5 лет, от 5 до 10 лет, от 10 до 15 лет, от 15 до 20 лет, от 20 до 25 лет, от 25 до 30 лет, от 30 до 35 лет, от 35 до 40 лет, от 40 до 45 лет, от 45 до 50 лет, от 50 до 55 лет, от 55 до 60 лет, от 60 до 65 лет, от 65 до 70 лет, от 70 до 75 лет, от 75 до 80 лет, от 80 до 85 лет, от 85 до 90 лет, от 90 до 95 лет или от 95 до 100 лет. В некоторых вариантах воплощения, субъект представляет собой ребенка младенческого возраста. В других вариантах воплощения изобретения, субъект представляет собой ребенка дошкольного возраста. В других вариантах воплощения изобретения, субъект представляет собой ребенка. В других вариантах воплощения изобретения, субъект представляет собой взрослого человека. В других вариантах воплощения изобретения, субъект представляет собой пожилого человека.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "пожилой человек" относится к человеку 65 лет или старше; термин "взрослый человек" относится к человеку, возраст которого 18 лет или старше; термин "ребенок" относится к человеку от 1 года до 18 лет; термин "младенец" относится к новорожденному человеку, возрастом до 1 года; и термин "ребенок дошкольного возраста" относится к человеку в возрасте от 1 года до 3 лет.

В некоторых вариантах воплощения изобретения, субъект находится в состоянии ослабленного иммунитета или в состоянии подавленного иммунитета или имеет риск стать с ослабленным иммунитетом или с подавленным иммунитетом. В некоторых вариантах воплощения изобретения, субъект получает или восстанавливается от иммуносупрессивной терапии. В некоторых вариантах воплощения изобретения, субъект имеет или подвергается риску заражения таким заболеваниями, как рак, СПИД или бактериальная инфекция. В некоторых вариантах воплощения изобретения, субъекту делают, ему предстоит или была сделана операция, химиотерапия и/или лучевая терапия. В конкретных вариантах воплощения изобретения, субъект имеет кистозный фиброз, легочный фиброз или другое состояние, поражающее легкие. В некоторых вариантах воплощения изобретения, субъект имеет, будет иметь или имел трансплантат ткани.

В некоторых вариантах воплощения, раковое заболевание у субъекта, из-за сверхэкспрессии Bmi-1 в его раковых клетках, опухолевых клетках, раковых стволовых клетках или опухолевых стволовых клетках, оказалось резистентным к общепринятым "стандартным методам лечения" (за исключением лечения соединением формулы (I) или его формой), таким образом, пациент прекращал принимать традиционную терапию. В одном варианте воплощения, не ограничиваясь теорией, термин "резистентный" означает, что по меньшей мере некоторая значительная часть раковых клеток, опухолевых клеток, раковых стволовых клеток или опухолевых стволовых клеток продолжает пролиферировать из-за сверхэкспрессии Bmi-1, несмотря на терапию. Определение, является ли рак резистентным к определенной терапии, может быть сделано либо *in vivo*, либо *in vitro*, любым способом, известным в данной области, для оценки эффективности терапии на раковые клетки, опухолевые клетки, раковые стволовые клетки или опухолевые стволовые клетки, используя принятые в данной области значения термина "резистентный" в таком контексте. В некоторых вариантах воплощения изобретения, пациент, имеющий резистентный рак из-за сверхэкспрессии Bmi-1, представляет собой пациента, у которого рак является нереспонсивным или резистентным к общепринятым или "стандартным методам лечения". В некоторых вариантах воплощения изобретения, пациент с резистентным раком имеет рак, опосредованный Bmi-1, который прогресси-

рует. Прогрессирование болезни, как отсутствие клинического ответа на терапию, продемонстрировано, когда опухоль или неоплазм не были существенно искоренены и/или симптомы не были существенно облегчены. Определение, имеет ли пациент резистентный рак, опосредованный Bmi-1, может быть сделано либо *in vivo*, либо *in vitro*, любым способом, известным в данной области, для оценки эффективности терапии для лечения рака, используя принятые в данной области значения термина "резистентный" в таком контексте.

В некоторых вариантах воплощения изобретения, пациент, подлежащий лечению в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении, представляет собой пациента, которого уже лечили с использованием антибиотиков, противовирусных средств, противогрибковых средств или другой биологической терапии, иммунотерапии или противораковой терапии. Среди этих пациентов есть пациенты с резистентным раком, опосредованным Bmi-1, или пациенты слишком молодые для традиционных способов лечения. В некоторых вариантах воплощения, подвергаемый лечению пациент является пациентом, не получавшим лекарственной терапии, не получавшим никакой предшествующей терапии. В любом из перечисленных выше вариантов воплощения изобретения, пациент, подвергаемый лечению, может получать низкомолекулярную терапию.

В некоторых вариантах воплощения, соединение формулы (I) или его форму можно вводить пациенту в профилактических целях для предотвращения возникновения рака, опосредованного Bmi-1, у пациента с риском развития рака. В некоторых вариантах воплощения, соединение формулы (I) или его форму можно вводить в терапевтических целях пациенту, который чувствителен к неблагоприятным реакциям обычных способов лечения. В некоторых вариантах воплощения, субъект, которому вводят одно или несколько соединений формулы (I) или их формы, не получал предшествующего лечения. В других вариантах воплощения изобретения, одно или несколько соединений формулы (I) или их формы вводят субъекту, который получал предшествующее лечение. В некоторых вариантах воплощения, субъект, которому вводили соединение формулы (I) или его форму, прекращал принимать предшествующую терапию из-за отсутствия пользы такой терапии, побочных эффектов такой терапии или неприемлемых уровней токсичности.

В некоторых вариантах воплощения, субъекту, которому вводят одно или несколько соединений формулы (I) или их формы, будет или была сделана хирургическая операция, химиотерапия, терапия на основе антител, гормональная терапия и/или лучевая терапия. В некоторых вариантах воплощения изобретения, пациент перенес хирургическую операцию по удалению опухоли или новообразования. В некоторых вариантах воплощения изобретения, субъекту предстоит, или была сделана, или подвергается в настоящий момент трансплантации тканей или органов.

Как он используется в настоящем изобретении, термины "эффективное количество", "профилактически эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означают количество соединения формулы (I) или его формы, которое является эффективным для ингибирования функции белка Bmi-1 и снижения уровня белка Bmi-1, как описано в настоящем изобретении, и таким образом, оказывает необходимое профилактическое, терапевтическое, мелиоративное, ингибирующее или профилактическое воздействие на рак, опосредованный Bmi-1, у нуждающегося в этом пациента.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "эффективное количество", в контексте введения соединения формулы (I) или его формы пациенту, относится к количеству соединения формулы (I) или его формы, которое является достаточным для достижения по меньшей мере одного или нескольких из следующих эффектов, при применении, у пациента или в клетке(клетках) пациента:

- (i) ингибирование функции белка Bmi-1;
- (ii) снижение уровня или количества белка Bmi-1;
- (iii) снижение или уменьшение интенсивности тяжести ракового заболевания, опосредованного Bmi-1, или связанных с ним симптомов;
- (iv) профилактика развития ракового заболевания, опосредованного Bmi-1, или связанных с ним симптомов;
- (v) регрессия ракового заболевания, опосредованного Bmi-1, или связанных с ним симптомов;
- (vi) профилактика развития или возникновения ракового заболевания, опосредованного Bmi-1, или связанных с ним симптомов;
- (vii) профилактика рецидива ракового заболевания, опосредованного Bmi-1, или симптомов, связанных с раком, опосредованным Bmi-1;
- (viii) снижение продолжительности симптомов, связанных с раком, опосредованным Bmi-1;
- (ix) снижение или устранение популяции раковых стволовых клеток или стволовых опухолевых клеток;
- (x) снижение или устранение роста опухоли или новообразования, сверхэкспрессирующего Bmi-1;
- (xi) снижение или устранение пролиферации раковых клеток или опухолевых клеток;
- (xii) снижение или устранение образования опухоли или новообразования, сверхэкспрессирующего Bmi-1;
- (xiii) ликвидация или контроль первичного, местно распространенного и/или метастатического рака, опосредованного Bmi-1;

- (xiv) снижение смертности пациентов;
- (xv) увеличение количества пациентов в ремиссии;
- (xvi) увеличение продолжительности ремиссии у пациентов;
- (xvii) размер опухоли или новообразования, сверхэкспрессирующего Bmi-1, поддерживается или контролируется таким, что размер не увеличивается или увеличивается менее, чем размер опухоли после проведения стандартной терапии, измеряемый обычными способами, находящимися в распоряжении обычного специалиста в данной области, такими как МРТ, рентген и компьютерная томография;
- (xviii) увеличение задержки прогрессирования заболевания;
- (xix) увеличение выживаемости пациентов;
- (xx) сокращение числа случаев госпитализации пациентов;
- (xxi) сокращение продолжительности стационарного лечения;
- (xxii) повышение или улучшение профилактического или терапевтического эффекта(эффектов) другой терапии;
- (xxiii) снижение количества симптомов, связанных с раком, опосредованным Bmi-1;
- (xxiv) увеличение выживаемости излеченных от рака пациентов; и/или (xxv) увеличение выживаемости больных раком пациентов без симптомов.

Как правило, термин "эффективное количество" также включает такое количество соединения формулы (I) или его формы, вводимое пациенту, которое находится в диапазоне от около 0,001 до около 500 мг/кг/день, или от около 0,01 до около 500 мг/кг/день, или от около 0,1 мг до около 500 мг/кг/день, или от около 1,0 мг/день до около 500 мг/кг/день, в виде разовой дозы, дробных доз или непрерывно вводимой дозы для пациента или субъекта с массой тела от около 40 до около 200 кг (эта доза может быть скорректирована для пациентов или субъектов с массой тела выше или ниже этих пределов, в частности, детей с массой тела меньше 40 кг). Типичный взрослый субъект, как предполагается, имеет среднюю массу в пределах от около 60 до около 100 кг. Эффективное количество для субъекта также будет зависеть от различных факторов, включая массу тела, размеры и состояние здоровья субъекта. Эффективное количество для конкретного пациента может быть определено на основании опыта и мнения клинициста.

В другом варианте воплощения изобретения, когда суточные дозы корректируют на основании массы субъекта или пациента, соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, могут быть сформулированы для доставки при дозе около 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80, 0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 5,0, 10, 20 или 50 мг/кг/день. Суточные дозы, скорректированные на основании массы субъекта или пациента, можно вводить в виде разовой дозы, дробных доз или непрерывно вводимой дозы. В вариантах воплощения, где дозу соединения формулы (I) или его формы вводят более чем один раз в день, дозу можно вводить один раз, два раза, три раза или более в день. В другом варианте воплощения изобретения, субъекту вводят одну или несколько доз эффективного количества соединения формулы (I) или его формы, где эффективное количество может быть разным для каждой дозы.

Другой вариант воплощения, описанный в настоящем изобретении, включает эффективное количество соединения формулы (I) или его форм в пределах от около 0,001 мг/кг/день до около 500 мг/кг/день.

В объеме, описанном в настоящем изобретении, предполагается, что "эффективное количество" соединения формулы (I) или его формы для применения в получении лекарственного средства или в способе лечения рака, опосредованного Bmi-1, у нуждающегося в этом субъекта включает количество в пределах от около 0,1 нг до около 3500 мг, вводимое ежедневно; от около 0,1 мкг до около 3500 мг, вводимое ежедневно; от около 0,1 до около 3500 мг, вводимое ежедневно; от около 1 до около 3500 мг, вводимое ежедневно; от около 1 до около 3000 мг, вводимое ежедневно; от около 0,05 до около 1500 мг, вводимое ежедневно; от около 0,5 до около 1500 мг, вводимое ежедневно; от около 1 до около 1500 мг, вводимое ежедневно; от около 5 до около 1500 мг, вводимое ежедневно; от около 10 до около 600 мг, вводимое ежедневно; от около 0,5 до около 2000 мг, вводимое ежедневно; или количество в пределах от около 5,0 до около 1500 мг, вводимое ежедневно.

Другой вариант воплощения, описанный в настоящем изобретении, включает эффективное количество соединения формулы (I) или его формы в пределах от около 0,1 нг до около 3500 мг.

Для любого соединения формулы (I) или его формы, эффективное количество может быть изначально определено по результатам анализов клеточных культур или релевантных животных моделей, таких как животные модели мыши, шимпанзе, мартишки или тамарина. Релевантные животные модели также можно использовать для определения подходящих пределов концентраций и пути введения. Таковую информацию затем можно использовать для определения полезных доз и путей для введения человеку. Терапевтическую эффективность и токсичность можно определить с использованием стандартных фармацевтических процедур в клеточных культурах или экспериментальных животных, например, ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная в 50% популяции) и LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции). Отношение доз между токсическим и терапевтическим эффектом указывается как терапевтический индекс и может быть выражено как отношение LD₅₀/ED₅₀. В некоторых вариантах воплощения, эффективное количество представляет собой такое количество, при котором достигается большой терапевтический индекс. В следующих вариантах воплощения, доза находится в пределах концентраций в плазме, которые

включают ED₅₀ с небольшой или с отсутствием токсичности. Доза может варьироваться в этих пределах в зависимости от используемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

Более конкретно, взаимозависимость концентрация-биологический эффект (фармакодинамика), наблюдаемая в отношении соединения формулы (I) или его формы, предполагает целевую концентрацию в плазме в пределах от около 0,001 до около 50 мкг/мл, от около 0,01 до около 20 мкг/мл, от около 0,05 до около 10 мкг/мл или от около 0,1 до около 5 мкг/мл. Для достижения таких концентраций в плазме, соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, можно вводить при дозах, которые варьируются от 0,001 мкг до 100,000 мг, в зависимости от пути введения, вводимых в виде разовой дозы, дробных доз или непрерывно вводимой дозы для пациента с массой тела от около 40 до около 100 кг (эта доза может быть скорректирована для пациентов с массой тела выше или ниже этих пределов, в частности, для детей с массой тела меньше 40 кг).

Точную дозу может определить практикующий врач, в свете факторов, касающихся субъекта. Дозу и введение можно скорректировать для обеспечения достаточных уровней активного вещества(веществ) или для поддержания желаемого эффекта. Связанные с введением факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть состояния болезни, общее состояние здоровья субъекта, этничность, возраст, массу и пол субъекта, режим питания, время и частоту введения, комбинацию(комбинации) лекарственных средств, аллергические реакции, переносимость токсичности, связанной с метаболитами лекарственного средства, опыт применения других противораковых терапий и режимов и переносимость/ответ на такие терапии и режимы. Долгодействующие фармацевтические композиции можно вводить через каждые 2, 3 или 4 дня, один раз в неделю или один раз в две недели, в зависимости от периода полужизни и скорости выведения из организма конкретного состава.

Соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, можно вводить субъекту любым путем доставки лекарственного средства, известным в данной области техники. Неограничивающие примеры включают пероральный, глазной, ректальный, буккальный, местный, назальный, офтальмический, подкожный, внутримышечный, внутривенный (болюс и инфузия), интрацеребральный, чрескожный и внутрилегочный пути введения.

Метаболиты соединений

Также объемом, описанным в настоящем изобретении, охватываются *in vivo* метаболический продукты соединений формулы (I) или их форм. Такие продукты могут быть результатом, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, глюкуронидирования, этерификации и т.п. вводимого соединения формулы (I) или его формы, преимущественно из-за ферментативных процессов. Соответственно, соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, включают такие, которые образованы в процессе, включающем контактирование соединения формулы (I) или его формы, описанных в настоящем изобретении, с тканью млекопитающего или млекопитающим в течение периода времени, достаточного для образования метаболического продукта такого соединения.

Такие продукты типично идентифицируют путем получения радиоактивно-меченного (например, C¹⁴ или H³) соединения формулы (I) или его формы, описанных в настоящем изобретении, введения его в обнаруживаемой дозе (например, больше чем около 0,5 мг/кг) млекопитающему, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, оставляя достаточно времени для метаболизма (типично от около 30 с до 30 ч), и выделяя его продукты конверсии из мочи, крови или других биологических образцов. Эти продукты легко выделяются, поскольку они являются мечеными (другие выделяют с использованием антител, способных связываться с эпитопами, выживающими в метаболите). Структуры метаболитов определяют традиционными способами, например, с использованием МС или ЯМР анализа. Как правило, анализ метаболитов можно осуществить таким же способом, как традиционные исследования лекарственного метаболизма, хорошо известные специалистам в данной области техники. Продукты конверсии, при условии, что они иным образом не обнаружены *in vivo*, являются полезными в диагностических анализах для определения терапевтических доз соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, даже если они сами не обладают никакой биологической активностью.

Комбинированные терапии

Способы лечения рака, опосредованного Bmi-1, у нуждающегося в этом субъекта, в дополнение к описанному выше в настоящем изобретении, кроме того, включают введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества одного или нескольких соединений формулы (I) или их форм, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, выбранными из противораковых средств, анти-пролиферативных средств, химиотерапевтических средств, иммуномодулирующих средств, анти-ангиогенных средств, противовоспалительных средств, алкилирующего средства, стероидных и не-стероидных противовоспалительных средств, болеутоляющих средств, антагонистов лейкотриенов, β2-агонистов, антихолинергических средств, гормональных средств, биологических средств, тубулин-связывающих средств, глюкокортикоидов, кортикостероидных средств, антибактериальных средств, антигистаминов, противомаларийных средств, противовирусных средств, антибиотиков и т.п.; и необязательно с лучевой терапией.

В другом варианте воплощения изобретения одно или несколько соединений формулы (I) или их форм, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, можно вво-

доть субъекту в комбинации с поддерживающей терапией, болеутоляющей терапией или другой терапией, которая не оказывает никакого эффекта на рак, опосредованный Bmi-1.

В некоторых вариантах воплощения одно или несколько соединений формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, и одно или несколько дополнительных средств, описанных в настоящем изобретении, вводят в виде одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах воплощения, одно или несколько соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, и одно или несколько дополнительных средств, описанных в настоящем изобретении, вводят в разных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах воплощения, одно или несколько соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, и одно или несколько дополнительных средств, описанных в настоящем изобретении, вводят одним и тем же путем введения. В некоторых вариантах воплощения, одно или несколько соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, и одно или несколько дополнительных средств, описанных в настоящем изобретении, вводят разными путями введения.

В других вариантах воплощения представлены фармацевтические композиции, где одно или несколько соединений формулы (I) или их форм вводят в виде комбинированного продукта с одним или несколькими дополнительными средствами, полезными в лечении рака, опосредованного Bmi-1. Специалисту в данной области должно быть понятно, что различные активные ингредиенты можно вводить в комбинации с соединениями формулы (I) или их формами, описанными в настоящем изобретении, таким образом, продукт может действовать как дополняющий или синергически усиливающий противораковую активность любого или обоих дополнительных средств и соединения(соединений) формулы (I) или его формы, описанных в настоящем изобретении.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "синергический" относится к эффекту введения комбинированного продукта, описанного в настоящем изобретении, который более эффективен, чем аддитивные эффекты любых двух или более отдельных средств. В специальном варианте воплощения, синергический эффект комбинированного продукта позволяет использовать более низкие дозы одного или нескольких средств и/или менее частое введение указанных средств субъекту, страдающему раком, опосредованным Bmi-1. В некоторых вариантах воплощения, возможность использовать более низкие дозы средства и/или вводить указанные средства менее часто снижает токсичность, ассоциированную с введением указанных средств субъекту, не снижая при этом эффективность указанных средств для профилактики или лечения рака, опосредованного Bmi-1. В некоторых вариантах воплощения, синергический эффект приводит к улучшенной эффективности каждого из средств в лечении рака, опосредованного Bmi-1. В некоторых вариантах воплощения, синергический эффект комбинации средств обеспечивает отсутствие или уменьшение неблагоприятных или нежелательных побочных эффектов, связанных с применением любого отдельного средства. Комбинацию средств в таком продукте можно вводить субъекту в одной и той же фармацевтической композиции. Альтернативно, средства можно одновременно вводить субъекту в разных фармацевтических композициях. Средства также можно вводить субъекту одним и тем же или разными путями введения. В специальном варианте воплощения, по меньшей мере одно из средств представляет собой соединение формулы (I) или его форму, описанные в настоящем изобретении.

Также можно объединить любое соединение формулы (I) или его форму, описанные в настоящем изобретении, с такими дополнительными средствами, полезными для лечения ракового заболевания, опосредованного Bmi-1, включая соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, в виде единой лекарственной формы или в виде отдельных лекарственных форм, предназначенных для одновременного или последовательного введения пациенту, нуждающемуся в лечении. При последовательном введении комбинацию можно вводить с использованием двух или более введений. В альтернативном варианте воплощения, можно вводить одно или несколько соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, и одно или несколько дополнительных средств, описанных в настоящем изобретении, разными путями введения.

В соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении, комбинированный продукт может включать комбинацию активных ингредиентов, которую можно: (1) ко-сформулировать и вводить или доставлять одновременно в виде комбинированной композиции; (2) доставлять последовательно или параллельно в виде отдельных композиций; или (3) с использованием любых других комбинационных режимов, известных в данной области техники. При доставке в виде отдельных композиций в чередующейся терапии, способы, описанные в настоящем изобретении, могут включать введение или доставку, например, без ограничения, в виде отдельных растворов, эмульсий, суспензий, таблеток, пилюль или капсул, или с использованием разных инъекций в отдельных шприцах. Как правило, при чередующемся введении эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, одну дозу после другой. В отличие от этого, при параллельном или одновременном введении эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят вместе. Различные альтернативные комбинации перемежающегося последовательного введения или в параллельной комбинации также можно использовать.

Конкретные примеры таких средств включают, но не ограничиваются этим, иммуномодулирующие средства (например, интерферон, пеницилламин и подобные), анти-ангиогенное средство, противовоспа-

лительные средства (например, адренокортикоиды, кортикостероиды (например, беклометазон, будесонид, флунисолид, флутиказон, триамцинолон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, гидрокортизон), глюкокортикоиды, стероидные и не-стероидные противовоспалительные лекарственные средства (например, аспирин, ибупрофен, диклофенак и ингибиторы СОХ-2)), болеутоляющие средства, антагонисты лейкотриенов (например, монтелукаст, метил ксантины, зафирлукаст и zileuton), β 2-агонисты (например, албутерол, битезол, фенотерол, изоэтарин, метапротеренон, пирбутерол, салбутамол, тербуталин, формотерол, салметерол и салбутамол тербуталин), антихолинергические средства (например, ипратропиум бромид и окситропиум бромид), антибактериальные средства (например, сульфасалазин, дапсон и подобные), антигистамины, противомаларийные средства (например, гидроксихлорохин), противовирусные средства (например, нуклеозидные аналоги (например, зидовудин, ацикловир, ганцикловир, вифавирин, идоксуридин, трифлуридин, рибавирин, фоскарнет, амантадин, римантадин, саквинавир, индинавир, ритонавир и AZT) и антибиотики (например, дактиномицин (прежнее название актиномицин), блеомицин, эритромицин, пенициллин, митрамицин и антрамицин (АМС))).

Конкретные примеры дополнительных средств, которые можно использовать в комбинации с соединением формулы (I) или его формой, описанными в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваясь этим, следующие: ацивирин; акларубин; акидизол гидрохлорид; акронин; адоцелезин; алдеслейкин; алтретамин; амбоницин; аметантрон ацетат; аминоглутетимид; амсакрин; анастрозол; антрациклин; антрамицин; аспарагиназу; асперлин; азациитидин; азетеп; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантрон гидрохлорид; биснафид димезилат; бисфосфонаты (например, памидронат (Aredia®), натрий клондронат (Bonafos®), золедроновая кислота (Zometa®), алендронат (Fosamax®), этидронат, ибандронат, цимадронат, ризедромат и тилудромат); бицелезин; блеомицин сульфат; бреквинар натрий; бропиридин; бусульфид; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицин гидрохлорид; карцелезин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; криснатол мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; дактиномицин; даунорубицин гидрохлорид; децитабин; деметилирующие средства; дексормеплатин; дезагуанин; дезагуанин мезилат; диазиквон; доцетаксел; доксорубицин; доксорубицин гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифен цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомидин; эдотрексат; эфлорнитин гидрохлорид; ингибиторы EphA2; элсамитруцин; энлоплатин; энпрома; эпипропидин; эпирубицин гидрохлорид; эрбулозол; эсорубицин гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустин натрий фосфат; этанидазол; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; флударабин фосфат; 5-фторурацил; фторцитабин; фосквидон; фостриецин натрий; гемцитабин; гемцитабин гидрохлорид; ингибиторы гистондеацетилазы; гидроксимочевина; идарубицин гидрохлорид; ифосфамид; илмофосин; иматиниб мезилат; интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II, или rIL2), интерферон альфа-2a; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-I a; интерферон гамма-I b; ипроплатин; иринотекан гидрохлорид; лантреотид ацетат; леналидомид; летрозол; леупролид ацетат; лиарозол гидрохлорид; лометрексол натрий; ломустин; лосоксантрон гидрохлорид; масопрокол; мейтансин; мехлоретамин гидрохлорид; анти-CD2 антитела; мегестрол ацетат; мелегестрол ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрий; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомидин; митоспер; митотан; митоксантрон гидрохлорид; микофеноловая кислота; нокодазол; ногамицин; ормаплатин; оксисуран; паклитаксел; пераспаргаза; пелиомицин; пентамустин; пепломицин сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфид; пироксантрон гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфирин натрий; порфиромидин; преднимустин; прокарабазин гидрохлорид; пуромидин; пуромидин гидрохлорид; пиразофурил; рибоприн; роглетирид; сафингол; сафингол гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрий; спарсомидин; спирогерманий гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; талисомидин; текогалан натрий; тегафур; телоксантрон гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотеп; тиазофурил; тирапазамин; торемифен цитрат; трестолон ацетат; трицирибин фосфат; триметрексамид; триметрексамид глюкуронат; трипторелин; тубулозол гидрохлорид; урацил иприт; уредеп; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристин сульфат; виндесин; виндесин сульфат; винепидин сульфат; винглицинат сульфат; винлеуризин сульфат; винорелбин тартрат; винрозидин сульфат; винзолидин сульфат; волитиниб; ворозол; зениплатин; зиностаин; зорубицин гидрохлорид и подобные.

Другие примеры лечения рака, опосредованного Bmi-1, включают лечение противораковым или анти-пролиферативным средством, где противораковое или антипролиферативное средство выбрано из, но не ограничиваясь этим, следующих: 20-Epi-1,25-дигидроксивитамин D3 (MC 1288, MC 1301, KH 1060); 5-этинилурацил; абиратерон; акларубин; ацилфулвен; адипипенон; адоцелезин; алдеслейкин; ALL-TK антагонисты; алтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминолевулиновая кислота; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолит; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; анти-дорсализирующий морфогенетический белок-1; антиандроген, антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколин глицинат; модуляторы генов апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновая кислота; ara-CDP-DL-PTBA (0-пальмитойл-1-тиоглицерин); аргининдеамин-

за; азулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатиризин; производные баккатина III; баланол; батимастат; BCR/ABL антагонисты; бензохлорины; бензоилстауроспорин; беталактамовые производные; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновая кислота; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрон; бисазиридинспермин; биснафид; бистратен А; бицелезин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; калципотриол; калфостин С; производные камптотецина; канарипокс IL-2; капецитабин; карбоксаимид-амино-триазол (CaRest M3); CARN 700; выделенный из хряща ингибитор; карцелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; секропин В; сетрореликс; хлорины; хлорхиноксалин сульфонамид; цикапрост; цис-порфириин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмицин А; коллисмицин В; комбретастатин А4; аналог комбретастатина; конагенин; красбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемидин; цитарабин оксфосфат (YNK01 или Starasid®); цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазиквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азациитидин; дигидротаксол; диоксамицин; дифенил спиромустин; доцетаксел; докосанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эделфосин; эдрекломаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубин; эпистерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозид фосфат; эксместан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флаустерон; флударабин; фтордауноруницин гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиний тексафрин; галлий нитрат; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; ингибиторы HMG CoA редуктазы (например, аторвастатин, церивастатин, флувастатин, лескол, лупитор, ловастатин, розувастатин и симвастатин); гепсульфам; герегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперицин; ибандроновая кислота; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофосин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного ростового фактора-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йододоксорибицин; ипомеанол, 4-ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин В; итасетрон; иасплакинолид; кагаланид-F; ламелларин-N триацетат; лантреотид; леинамицин; ленограстим; лентинан сульфат; лептолстатин; летрозол; лейкоцитарный альфа интерферон; комбинации леупролид/эстроген/прогестерон; лейпрорелин; левамисол; LFA-3TIP (см. международную публикацию № WO93/0686 и патент США № 6162432); лиарозол; линейный полиаминовый аналог; липофильный дисахаридный пептид; липофильные платиновые соединения; лиссоклинамид 7; лобаллатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лосоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; лютеций тексафрин; лисофиллин; литические пептиды; мейтансин; манностатин А; маримастат; масопротекс; маспин; ингибиторы матриисина; ингибиторы металлопротеиназы матрикса; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF таутомеразы; мифепристон; милтефосин; миримостим; двухцепочечная РНК с ошибочным спариванием оснований; митогуазон; митолактол; аналоги митомicina; митонафид; митотоксин фактор роста фибробластов-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, человеческий хорионический гонадотропный гормон; монофосфорил липид А/миобактериальный клеточнооболочечный скелет (CWS/MPL); мопидамол; ингибитор гена поликарбонной резистентности; терапия на основе множественного опухолевого супрессора 1; противораковое средство на основе иприта; микапероксид В; экстракт микобактериальных клеточных оболочек; мириапорон; N-ацетилдиналид; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; комбинации налоксон/пентазоцин; навапин; наферпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновая кислота; нейтральная эндопептидаза; нилутамид; нисамицин; модуляторы оксида азота; азотоксидный антиоксидант; нитруллин; 06-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотид; онапристон; орацин; пероральный индуктор цитокинов; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; паклитаксел; аналоги паклитаксела; производные паклитаксела; палауамин; пальмитоилтризоксин; памидроновая кислота; панакситриол; паномифен; парабактин; пацеллиптин; пераспаргаза; пелдесин (BCX-34); пентосан натрия полисульфат; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; дегидрогеназа периллилового спирта; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпин гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; платиновый комплекс; платиновые соединения; комплекс платина-триамин; порфимер натрия; порфирамицин; преднизон; пропилен бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасомы; иммуномодулятор на основе белка А; ингибиторы протеинкиназы С, микроводоросли; ингибиторы тирозиновой протеинфосфатазы; ингибиторы пуриннуклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; пиридоксильированный гемоглобин-полиоксиэтиленовый конъюгат; raf антагонисты; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы gas; ингибиторы gas; ингибитор gas-GAP; ретеллиптин деметилированный; рений Re 186 этидронат; ризоксин; рибозимы; RII ретинамид; роглетимид; рогитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол; сайнтопин; SarCNU; саркофитол А; саграмостим; Sdi 1 миметики; семустин; ингибитор 1 биологического старения; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; модуляторы сигнальной трансдукции; одноцепочечный антиген-связывающий белок; сизофирин; собузоксан; натрий борокаптан; натрий фенилацетат; солверол; соматомедин-связывающий

белок; сонермин; спарфосиновая кислота; спикамицин D; спирумустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; суперактивный вазоактивный интестинальный пептидный антагонист; сурадиста; сурамин; свайнсонин; синтетические гликозаминогликаны; таллимустин; 5-фторурацил; лейковорин; тамоксифен метиодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрий; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; тромбопоэтиновый миметик; тималфасин; агонист тимопоэтинового рецептора; тимотринан; тиреоидный стимулирующий гормон; этилолово этиопурпурин; тирапазамин; титаноцен бихлорид; топсентин; торемифен; фактор тотипотентных стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третионин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексам; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозиновых киназ; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; происходящий из мочевого синуса ингибирующий рост фактор; антагонисты рецепторов урокиназы; вапреотид; вариолин B; векторная система, эритроцитная генная терапия; талидомид; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винкалтин; волитиниб; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; зиностагин; стимулятор и подобные.

В некоторых вариантах воплощения, дополнительное средство, используемое в комбинации с соединением формулы (I) или его формой, описанными в настоящем изобретении, представляет собой одно или несколько иммуномодулирующих средств. Не имеющие ограничительного характера примеры иммуномодулирующих средств включают белковые средства, такие как цитокины, пептидомиметики и антитела (например, человеческие, гуманизированные, химерные, моноклональные, поликлональные, Fvs, ScFvs, Fab или F(ab)₂ фрагменты или эпитоп-связывающие фрагменты), молекулы нуклеиновых кислот (например, молекулы антисмысловых нуклеиновых кислот и тройные спирали), раковые молекулы, органические соединения и неорганические соединения.

В частности, одно или несколько иммуномодулирующих средств, которые можно использовать в комбинации с соединением формулы (I) или его формой, описанными в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются этим, метотрексат, лефлуномид, циклофосфамид, цитоксан, циклоспорин A, миноциклин, азатиоприн (Imuran®), антибиотики (например, FK506 (такролимус)), метилпреднизолон (MP), кортикостероиды, стероиды, микофенолат мофетил, рапамицин (сиролимус), мизорибин, дезоксипергуалин, бреквинар, малонитрилоамиды (например, лефлунамид), модуляторы Т-клеточных рецепторов, модуляторы рецепторов цитокинов и модуляторы мастоцитов.

В одном варианте воплощения, иммуномодулирующее средство представляет собой химиотерапевтическое средство. В альтернативном варианте воплощения, иммуномодулирующее средство представляет собой иммуномодулирующее средство, отличное от химиотерапевтического средства. В некоторых вариантах воплощения, используемое дополнительное средство, описанное в настоящем изобретении, не является иммуномодулирующим средством.

В некоторых вариантах воплощения, дополнительное средство, которое можно использовать в комбинации с соединением формулы (I) или его формой, описанными в настоящем изобретении, представляет собой одно или несколько анти-ангиогенных средств. Не имеющие ограничительного характера примеры анти-ангиогенных средств включают белки, полипептиды, пептиды, гибридные белки, антитела (например, человеческие, гуманизированные, химерные, моноклональные, поликлональные, Fvs, ScFvs, Fab фрагменты, F(ab)₂ фрагменты и их антиген-связывающие фрагменты), такие как антитела, которые иммуноспецифически связываются с TNF-α, молекулы нуклеиновых кислот (например, антисмысловые молекулы или тройные спирали), органические молекулы, неорганические молекулы и раковые молекулы, которые снижают или ингибируют ангиогенез. В других вариантах воплощения, дополнительное средство, описанное в настоящем изобретении, не является анти-ангиогенным средством.

В некоторых вариантах воплощения, дополнительное средство, которое можно использовать в комбинации с соединением формулы (I) или его формой, описанными в настоящем изобретении, представляет собой одно или несколько противовоспалительных средств. Не имеющие ограничительного характера примеры противовоспалительных средств включают любое противовоспалительное средство, полезное в лечении воспалительных расстройств. Не имеющие ограничительного характера примеры противовоспалительных средств включают нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС), стероидные противовоспалительные лекарственные средства, антихолинергические средства (например, атропин сульфат, атропин метилнитрат и ипратропиум бромид (ATROVENT®), β2-агонисты (например, албутерол (VENTOLIN® и PROVENTIL®), битолтерол (TORNALATE®), левалбутерол (XOPONEX®), метапротеренол (ALUPENT®), пирбутерол (MAXAIR®), тербутлаин (BRETHAIRE® и BRETHINE®), албутерол (PROVENTIL®, REPETABS® и VOLMAX®), формотерол (FORADIL AEROLIZER®), салметерол (SEREVENT® и SEREVENT DISKUS®)), метилксантины (например, теофиллин (UNIPHYL®, THEO-DUR®, SLO-BID® и ТЕНО-42®)) и подобные. Примеры НСПВЛС включают, но не ограничиваются этим, аспирин, ибупрофен, целекокси (CELEBREX®), диклофенак (VOLTAREN®), эдоталак (LODINE®), фенпрофен (NALFON®), индометацин (INDOCIN®), кеторолак (TORADOL®), оксапрозин (DAYPRO®), набументон (RELAFEN®), сулиндак (CLINORIL®), толментин (TOLECTIN®),

рофекоксиб (VIOXX®), напроксен (ALEVE®, NAPROSYN®), кетопрофен (ACTRON®), набументон (RELAFFEN®) и подобные. Такие НСПВЛС действуют путем ингибирования фермента циклооксигеназы (например, COX-1 и/или COX-2). Примеры стероидных противовоспалительных лекарственных средств включают, но не ограничиваются этим, глюкокортикоиды, дексаметазон (DECADRON®), кортикостероиды (например, метилпреднизолон (MEDROL®)), кортизон, гидрокортизон, преднизон (PREDNISONE® и DELTASONE®), преднизолон (PRELONE® и PEDIAPRED®), триамцинолон, азулфидин, ингибиторы эйкозаноидов (например, простагландины, тромбоксаны и лейкотриены) и подобные.

В некоторых вариантах воплощения, дополнительное средство, которое можно использовать в комбинации с соединением формулы (I) или его формой, описанными в настоящем изобретении, представляет собой алкилирующее средство, нитрозомочевину, антимаболит, антрациклин, ингибитор топоизомеразы II, митотический ингибитор и подобные. Алкилирующие средства включают, но не ограничиваются этим, бусульфан, цисплатин, карбоплатин, холормбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, декарбазин, мехлоретамин, мефален, темозоломид и подобные. Нитрозомочевинны включают, но не ограничиваются этим, кармустин (BiCNU®), ломустин (CeeNU®) и подобные. Антиметаболиты включают, но не ограничиваются этим, 5-фторурацил, капецитабин, метотрексат, гемцитабин, цитарабин, флударабин и подобные. Антрациклины включают, но не ограничиваются этим даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, митоксантрон и подобные. Ингибиторы топоизомеразы II включают, но не ограничиваются этим, топотекан, иринотекан, этопозид (VP-16), тенипозид и подобные. Митотические ингибиторы включают, но не ограничиваются этим, таксаны (паклитаксел, доцетаксел) и алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин и винорелбин) и подобные.

В более конкретных вариантах воплощения, дополнительное противораковое средство, антипролиферативное средство или химиотерапевтическое средство, которое можно использовать в комбинации с соединением формулы (I) или его формой, описанными в настоящем изобретении, включает, и не ограничивается этим, афлиберцепт, амсакрин, блеомицин, бусульфан, капецитабин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризантаспазу, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин (IV и липосомальный), доцетаксел, доксорубин (IV и липосомальный), энзастаурин, эпирубин, этопозид, флударабин, 5-фторурацил (5-FU), гемцитабин, глиадель имплантаты, гидроксикарбамид, идарубин, ифосфамид, иматиниб мезилат, иринотекан, лантреотид, леналидомид, лейковорин, ломустин, мелфалан, меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин, митоксантрон, октеотид, оксалиплатин, паклитаксел, пеметрексед, пентостатин, прокарбазин, ралтитрексед, сатраплатин, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, тегафур-урацил, темозоломид, тенипозид, талидомид, тиотепа, тиогуанин, топотекан, треосульфан, ваталаниб, винбластин, винкристин, виндесин, винорелбин, волитиниб, ZD6474, моноклональное антитело (такие как бевацизумаб, цетуксимаб, IMC-A12, IMC-1121B, medi-522, ритуксимаб и подобные), гормональные средства (такие как анастрозол, бикалутамид, бусерелин, ципротерон, диэтилstilбестрол, эгестестан, флутамид, гостерелин (молочная железа и предстательная железа), летрозол, лейпрорелин, медроксипрогестерон, мегестрол ацетат, тамоксифен, торемифен, трипторелин и подобные), биологические средства (такие как интерферон, интерлейкин-12 и подобные), ингибиторы тирозиновых киназ рецепторов ангиогенеза (RTK) (такие как AE-941, ангиостатин, карбоксиамидотриазол, циленгитид, эндостатин, галофугинон гидробромид, 2-метоксиэстрадиол, скваламин лактат, SU6668 и подобные), тубулин-связывающие средства (такие как комбретастатин A4 фосфат и подобные), ингибиторы металлопротеиназы матрикса (такие как BMC-275291 и подобные) и/или ингибиторы сериновых/треониновых/тирозиновых киназ и необязательные нестероидные или COX-2 противовоспалительные средства (такие как целекоксиб и подобные) или кортикостероид (такие как преднизон и подобные).

В более конкретных вариантах воплощения, одно или несколько дополнительных противораковых, антипролиферативных или химиотерапевтических средств, которые можно использовать в комбинации с соединением формулы (I) или его формой, описанными в настоящем изобретении, выбраны из бевацизумаба, карбоплатина, цисплатина, доцетаксела, доксорубина, эгестестана, гемцитабина, 5-фторурацила, иматиниба, иринотекана, сорафениба, сунитиниба, темозоломида, волитиниба или их комбинаций.

В некоторых вариантах воплощения, соединение формулы (I) или его форму, описанные в настоящем изобретении, и одно или несколько дополнительных противораковых, антипролиферативных или химиотерапевтических средств используют в комбинации с лучевой терапией, включающей использование рентгеновских лучей, гамма лучей и других источников излучения для разрушения раковых клеток или опухолевых клеток. В некоторых вариантах воплощения, лучевую терапию применяют в виде внешнего излучения или телетерапии, где излучение направляют от удаленного источника. В других вариантах воплощения, лучевую терапию применяют в виде внутренней терапии или брахитерапии, где радиоактивный источник помещен вблизи раковых клеток, опухолевых клеток и/или опухолевой массы.

Существующие противораковые, антипролиферативные или химиотерапевтические средства, применяемые дозы таких средств, пути введения и рекомендованное использование, отдельно или в комбинации, известны в данной области техники и описаны в литературе, например, см. Physician's Desk Refer-

енсе.

Любые противораковые, анти-пролиферативные или химиотерапевтические средства или противораковую терапию, которые известны как полезные или которые применялись или применяются в настоящее время для лечения рака, опосредованного Bmi-1, можно использовать в комбинации с соединениями формулы (I) или их формами, описанными в настоящем изобретении. См., например, Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M.D. et al. (eds.), 17th Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; Cecil Textbook of Medicine, 20th Ed., Bennett and Plum (eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996, и Physician's Desk Reference для информации, касающейся лечения рака (например, с использованием профилактических или терапевтических средств), которое использовали или используют в настоящее время для профилактики, лечения и/или оказания помощи при раке, опосредованном Bmi-1.

Фармацевтические композиции

Настоящее описание также направлено на фармацевтическую композицию, включающую эффективное количество соединения формулы (I) или его формы в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Один вариант воплощения, описанный в настоящем изобретении, включает фармацевтическую композицию, полученную способом смешивания соединения формулы (I) или его формы с фармацевтически приемлемым эксципиентом. Фармацевтическая композиция также может быть сформулирована для достижения физиологически совместимого pH около pH 7, в пределах от около pH 3 до около pH 11.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения включает использование соединения формулы (I) или его формы в фармацевтической композиции для применения в лечении рака, опосредованного Bmi-1, включающей эффективное количество соединения формулы (I) или его формы в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Как он используется в настоящем изобретении, термин "композиция" означает продукт, включающий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, являющийся результатом, прямым или косвенным, комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

В другом варианте воплощения, фармацевтическая композиция может включать комбинированный продукт одного или нескольких соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, и одного или нескольких дополнительных средств, полезных в лечении ракового заболевания, опосредованного Bmi-1, таких как противораковое, анти-пролиферативное, химиотерапевтическое или биохимиотерапевтическое средство.

Термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к фармакологически неактивному веществу, сформулированному для введения с активным фармацевтическим средством, таким как соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении. Термин относится к любому фармацевтическому эксципиенту, который можно вводить без нежелательной токсичности. Фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть определены частично в соответствии с конкретной композицией, подлежащей введению, а также конкретным способом введения и/или лекарственной формой. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают носители, растворители, стабилизаторы, адъюванты, разбавители и т.п. Соответственно, существует множество подходящих технологий приготовления фармацевтических композиций, описанных в настоящем изобретении (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences).

Подходящие эксципиенты могут представлять собой молекулы носителей, которые включают крупные медленно метаболизирующиеся макромолекулы, такие как белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, сополимеры аминокислот и неактивные вирусные частицы. Другие эксципиенты, которые можно указать в качестве примера, включают антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота; хелатообразующие вещества, такие как EDTA; углеводы, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлоза, гидроксилалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота; жидкости, такие как масла, вода, физиологический раствор, глицерин и этанол; смачивающие вещества или эмульгаторы; pH буферные вещества; и подобные. Липосомы также включены в определение фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, могут быть сформулированы в любую форму, подходящую для предполагаемого способа введения. Подходящие композиции для перорального введения включают твердые вещества, жидкие растворы, эмульсии и суспензии, тогда как подходящие композиции для ингаляции для пульмонального введения включают жидкости и порошки. Альтернативные композиции включают сиропы, кремы, мази, таблетки и лиофилизированные твердые вещества, которые могут быть реструктурированы с использованием физиологически совместимого растворителя перед введением.

Когда композиция предназначена для перорального применения, могут быть получены, например, таблетки, пастилки, лепешки, водные или масляные суспензии, неводные растворы, диспергируемые порошки или гранулы (включая измельченные частицы или наночастицы), эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, можно

получить в соответствии с любым способом, известным из уровня техники для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько веществ, включающих подсластители, отдушки, красители и консерванты, для получения имеющего привлекательный вкус препарата.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, подходящие для применения для получения таблеток, включают, например, инертные наполнители, такие как целлюлозы, карбонат кальция или натрия, лактоза, фосфат кальция или натрия; разрыхлители, такие как натрий кроскармеллоза, сшитый повидон, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие, такие как повидон, крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или могут иметь покрытие, нанесенное известными методами, включая микроинкапсулирование для замедления разложения и адсорбции в желудочно-кишечном тракте и обеспечения таким образом замедленного действия в течение длительного периода времени.

Составы для перорального применения могут быть также представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, производными целлюлозы, лактозой, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с неводной или масляной средой, такой как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

В других вариантах воплощения, фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, могут быть сформулированы в виде суспензий, включающих соединение формулы (I) или его форму, описанные в настоящем изобретении, в смеси с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, подходящим для получения суспензии. В других вариантах воплощения, фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, могут быть сформулированы в виде диспергируемых порошков и гранул, подходящих для получения суспензии путем добавления одного или нескольких эксципиентов.

Эксципиенты, подходящие для применения в связи с суспензиями, включают суспендирующие вещества, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, камедь трагаканта, аравийская камедь, диспергирующие или смачивающие вещества, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром, образованным из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтилensorбитанмоноолеат); и загустители, такие как карбомер, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, таких как уксусная кислота, метил и/или н-пропил п-гидрокси-бензоат; один или несколько красителей; одну или несколько отдушек; и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, также могут быть в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или смесь этих веществ. Подходящие эмульгаторы включают природные камеди, такие как аравийская камедь и камедь трагаканта; природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, эфиры или неполные эфиры, образованные из жирных кислот; ангидриды гексита, такие как сорбитанмоноолеат; и продукты конденсации этих неполных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтилensorбитанмоноолеат. Эмульсия также может содержать подсластители и отдушки. Сиропы и эликсиры могут быть сформулированы с подсластителями, такими как глицерин, сорбит или сахароза. Такие композиции также могут содержать уменьшающее раздражение средство, консервант, отдушку или краситель.

Кроме того, фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, могут быть в форме стерильного препарата для инъекций, такого как стерильная водная эмульсия или масляная суспензия для инъекций. Такая эмульсия или суспензия может быть сформулирована в соответствии со способом, известным из уровня техники, с использованием таких подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ, которые указаны выше. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,2-пропандиоле. Стерильный препарат для инъекций также можно получить в виде лиофилизированного порошка. Из приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, можно указать воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия и подобные. Кроме того, стерильные нелетучие масла можно использовать в качестве растворителя или среды для суспендирования. Для этих целей можно использовать любое светлое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, также можно использовать для получения препаратов для инъекций.

Соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем изобретении, могут быть по существу модифицированы путем замещения или присоединения химических или биохимических групп, которые делают их более подходящими для доставки (например, повышают растворимость, биоактивность,

вкусовые качества, уменьшают неблагоприятные побочные реакции и т.п.), например, путем этерификации, гликозилирования, ПЭГилирования и т.п.

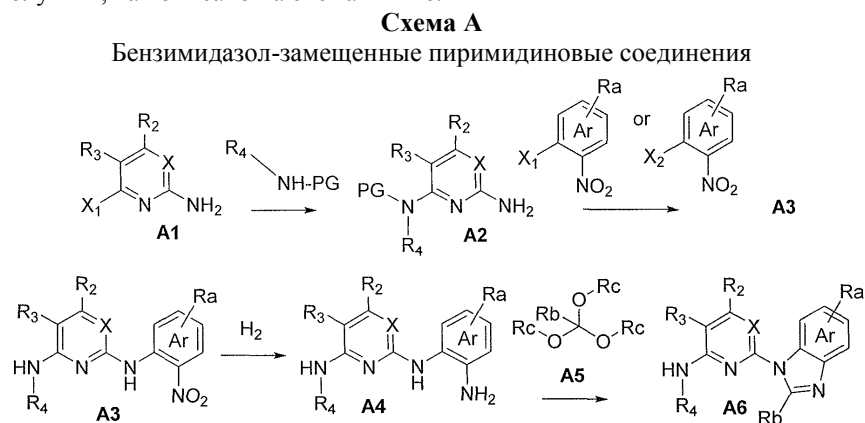
В некоторых вариантах воплощения, соединение формулы (I) или его форму, описанные в настоящем изобретении, формулируют для перорального введения с получением композиций, которые повышают пероральную биодоступность таких соединений формулы (I) или их форм. В качестве таковых, фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, могут включать эффективное количество соединения формулы (I) или его формы, вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, выбранным из жирных кислот со средней длиной цепи или их эфиров, образованных с пропиленгликолем (например, пропиленгликолевые эфиры пищевых жирных кислот, таких как каприловая и капроновая жирные кислоты), и фармацевтически приемлемыми поверхностно-активными веществами, такими как полиоксил 40 гидрированное касторовое масло и подобные.

В других вариантах воплощения, биодоступность соединения формулы (I) или его формы можно повысить с использованием методов оптимизации размера частиц, включая, но не ограничиваясь этим, получение наночастиц или наносuspensions с использованием методов, известных специалистам в данной области. Формы соединений, присутствующих в таких препаратах, включают аморфные, частично аморфные, частично кристаллические или кристаллические формы.

В альтернативных вариантах воплощения, фармацевтическая композиция может дополнительно включать одно или несколько веществ, повышающих водорастворимость, таких как циклодекстрины. Неограничивающие примеры циклодекстрина включают гидроксипропильные, гидроксипропиловые, глюкозильные, мальтозильные и мальтотриозильные производные α -, β - и γ -циклодекстрина и гидроксипропил- β -циклодекстрина (HPBC). В некоторых вариантах воплощения, фармацевтическая композиция дополнительно включает HPBC в пределах от около 0,1 до около 20%, от около 1 до около 15% или от около 2,5 до около 10%. Используемое количество вещества, повышающего растворимость, может зависеть от количества активного фармацевтического ингредиента в композиции.

Общие примеры синтеза

Как раскрывается в настоящем изобретении, в способах получения соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, обычно используют стандартные хорошо известные методы синтеза. Многие из исходных веществ являются коммерчески доступными, или они могут быть получены в конкретных примерах синтеза, которые представлены далее, с использованием методов, известных специалистам в данной области техники. Функциональные преобразования для модификации заместителей также могут быть предприняты, где это химически возможно, и считается, что они включены в объем общих схем и известны средним специалистам в данной области. Соединения формулы (I) или их формы можно получить, как описано на схемах ниже.



Аминзамещенное соединение A1 (где X₁ представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода) подвергают взаимодействию с различными замещенными арил, гетероарил или гетероциклил аминами (где PG представляет собой необязательно присутствующую защитную группу, монозамещенную по амину) в присутствии сильного основания (такого как KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS и подобные) в растворителе (таком как THF, DMF и подобные), с получением соединения A2.

Когда один из или оба R₂ и R₃, как возможный вариант, представляют собой галоген, продукт, представляющий собой соединение A2, получают в виде смеси региоизомеров, где термин "Sep" относится к выделению желаемого изомера соединения A2, используемого в последующей реакции, из смеси с использованием способов разделения, известных среднему специалисту в данной области, с последующим удалением защиты.

Альтернативно, соединение A2 можно получить путем взаимодействия соединения A1 с различными замещенными арил, гетероарил или гетероциклил аминами (где защитная группа отсутствует) в присутствии смеси фосфино лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из Pd₂(dba)₃, PdCl₂ (аллил), PdCl₂ (ACN), [Pd(OAc)₂]₃ и т.п., и фосфино лиганд выбран из PCy₃, Q-Phos, XPhos и т.п.; альтернативно, можно использовать коммерчески доступный катализатор, такой как Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ и

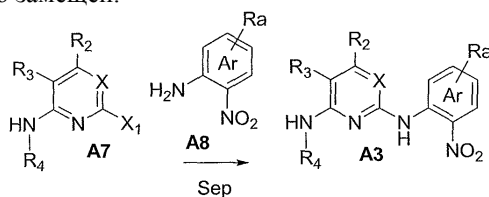
подобные), с последующим разделением, при необходимости.

Соединение A3 можно получить путем взаимодействия соединения A2 с замещенным орто-галоген-нитробензолом (где X_1 представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода) в присутствии катализатора на основе переходного металла (такого как катализатор, содержащий металл, выбранный из меди, палладия и т.п.).

Альтернативно, соединение A3 можно получить путем взаимодействия соединения A2 с замещенным орто-галоген-нитробензолом (где X_2 представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора, фтора или йода) в присутствии сильного основания (такого как KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaN, NaNMDS и т.п.) в растворителе (таком как THF, DMF и т.п.).

Соединение A4 получают путем взаимодействия соединения A3 в присутствии водорода и катализатора (такого как никель, платина, палладий на углеороде и т.п.).

Соединение A6 получают путем конденсации соединения A4 с ортоэфирным соединением A5 (где Rb представляет собой дополнительный необязательный R_5 заместитель, и Rc представляет собой C_{1-3} алкил). Соединение A6 также можно получить путем циклизации соединения A4 с различными реагентами для присоединения необязательного R_5 заместителя. Например, реагент может представлять собой TCDI, где дополнительный необязательный R_5 заместитель представляет собой тио-карбонил, который может быть дополнительно замещен.

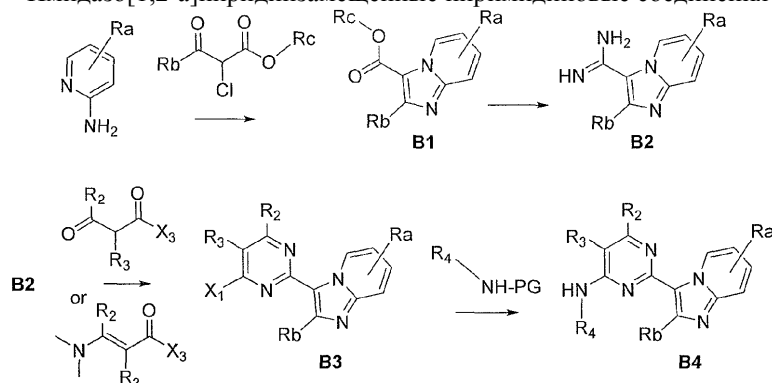


Альтернативно, соединение A3 получают путем кросс сочетания соединения A7 (где X_1 представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода) с нитро-замещенным аминным соединением A8 (где Ar представляет собой ароматическое или гетероароматическое кольцо; и где Ra представляет собой один, два или три необязательных R_5 заместителя) через палладий-катализируемую реакцию кросс сочетания с использованием смеси фосфино лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2$ (аллил), $PdCd_2(ACN)_3$, $[Pd(OAc)_2]_3$ и т.п., и фосфино лиганд выбран из PCy₃, Q-Phos, XPhos и т.п.; альтернативно, можно использовать коммерчески доступный катализатор, такой как $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ и т.п.).

Когда один из или оба R_2 и R_3 , как возможный вариант, представляют собой галоген, продукт, представляющий собой соединение A3, получают в виде смеси региоизомеров, где термин "Sep" относится к выделению желаемого изомера соединения A3, используемого в последующей реакции, из смеси с использованием способов разделения, известных среднему специалисту в данной области.

Схема В

Имидазо[1,2-а]пиридинзамещенные пиридиновые соединения



Соединение B1 получают путем конденсации замещенного 2-амино-пиридина (где Ra представляет собой один, два или три необязательных R_5 заместителя) с α -галогенированным кетоэфиром (где Rb представляет собой дополнительный необязательный R_5 заместитель, и Rc представляет собой C_{1-3} алкил).

Соединение B2 получают путем обработки соединения B1 источником аммиака (таким как NH_4Cl , NH_3 и т.п.) в присутствии алюмоорганического реагента (такого как $AlMe_3$ в толуоле и т.п.).

Соединение B3 (где X_1 представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода) получают путем конденсации соединения B2 с замещенным алкилэфиром (таким как β -кетоэфир или замещенный акрилат в растворителе, таком как фениловый эфир и подобные; где X_3 представляет собой удаляемую группу, такую как C_{1-3} алкокси, бензокси или галоген) с последующим кипячением с обратным холодильником в присутствии агента галогенирования (такого как $POCl_3$, $POBr_3$ и т.п.).

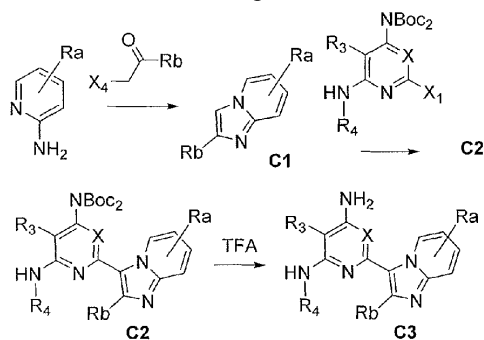
Соединение B4 получают путем взаимодействия соединения B3 с различными замещенными арил,

гетероарил или гетероцикл аминами (где PG представляет собой необязательно присутствующую защитную группу, монозамещенную по амину) в присутствии сильного основания (такого как KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaN, NaNHDS и т.п.) в растворителе (таком как THF, DMF и т.п.).

Альтернативно, соединение В4 можно получить путем взаимодействия соединения В3 с замещенным арил, гетероарил или гетероцикл амином (где защитная группа отсутствует) через катализируемую палладием реакцию кросс сочетания с использованием смеси фосфино лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из Pd₂(dba)₃, PdCl₂ (аллил), PdCl₂ (ACN), [Pd(OAc)₂]₃ и т.п., и фосфино лиганд выбран из PCy₃, Q-Phos, XPhos и т.п.; альтернативно, можно использовать коммерчески доступный катализатор, такой как Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ и т.п.).

Схема С

4,6-Диаминозамещенные пиримидиновые соединения



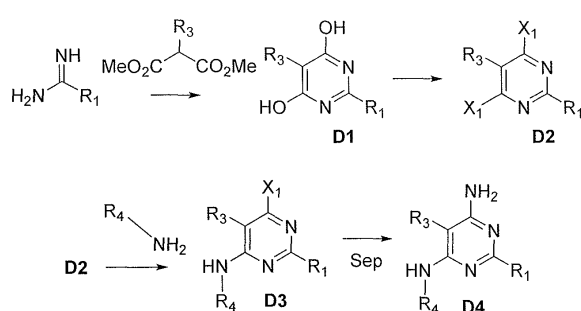
Соединение C1 получают путем конденсации замещенного 2-амино-пиридина (где Ra представляет собой один, два или три необязательных R₅ заместителя) и α-галогенированного кетона (где X₄ представляет собой удаляемую группу, такую как хлор или бром, и Rb представляет собой дополнительный необязательный R₅ заместитель) при кипячении с обратным холодильником в органическом растворителе (таком как ацетонитрил и т.п.).

Соединение C2 получают путем взаимодействия соединения C1 с замещенным пиримидиновым соединением (где X₁ представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода) через катализируемую палладием реакцию перекрестного связывания с использованием смеси фосфино лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из Pd₂(dba)₃, PdCl₂(аллил), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃ и т.п., и фосфино лиганд выбран из PCy₃, Q-Phos, XPhos и т.п.; альтернативно, можно использовать коммерчески доступный катализатор, такой как Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ и т.п.) и по меньшей мере 2 экв. основания (такого как ацетат цезия и т.п.) в органическом растворителе (таком как диметилацетамид и т.п.), подвергая реакции связывания по методу Хека. Реакцию можно осуществлять при повышенных температурах до 100°C.

Соединение C3 получают путем обработки соединения C2 реагентом, используемым для удаления защиты (таким как 20-40% TFA в DCM и т.п.), при температуре окружающей среды или при повышенной температуре.

Схема D

4,6-Диаминозамещенные пиримидиновые соединения



Соединение D1 получают путем реакции конденсации с замещенным малонатным соединением и амидированной R₁ группой в растворе со смесью алкоксид натрия-растворитель (такой как NaOMe в MeOH или NaOEt в EtOH и т.п.).

Соединение D2 (где X₁ представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода) получают путем кипячения с обратным холодильником соединения D1 в присутствии агента галогенирования (такого как POCl₃, POBr₃ и т.п.).

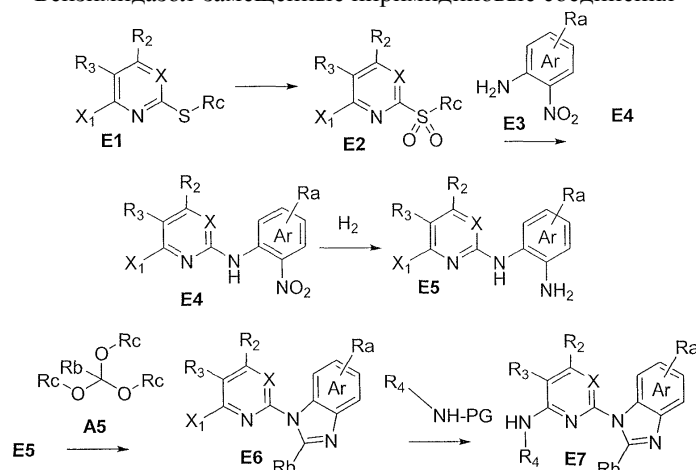
Соединение D3 получают путем моно-аминирования соединения D2 с использованием различных замещенных арил, гетероарил или гетероцикл аминов в растворителе (где растворитель выбран из EtOH, THF, DMF, их смесей и т.п.).

Соединение D4 получают путем обработки соединения D3 водным источником аммиака в смеси с

растворителем (где растворитель выбран из CH_3CN , DMCO , их смесей и т.п.).

Схема E

Бензимидазол-замещенные пиримидиновые соединения



2-Метилсульфонил-замещенное соединение E2 получают путем взаимодействия 2-метилтио-замещенного пиримидинового соединения E1 (где X_1 представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода, и Rc представляет собой C_{1-3} алкил) с окислителем (таким как mCPBA, MPS и т.п.) в растворителе (таком как CH_2Cl_2 и т.п.) при подходящей температуре.

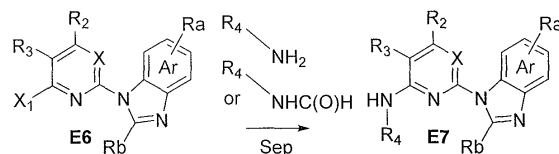
Соединение E4 получают путем взаимодействия соединения E2 с нитро-замещенным аминовым соединением E3 (где Ar представляет собой ароматическое или гетероароматическое кольцо; и где Ra представляет собой один, два или три необязательных R_5 заместителя) в присутствии сильного основания (такого как KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaNH, NaHMDS и т.п.) в растворителе (таком как THF, DMF и т.п.). Аминовый заместитель в соединении E3 может быть необязательно монозамещен по аминной защитной группой.

Соединение E5 получают путем взаимодействия соединения E4 в присутствии водорода и катализатора (такого как никель, платина, палладий на углеводе и т.п.).

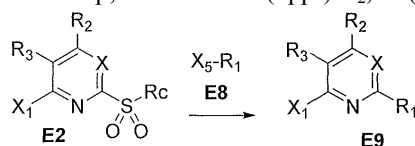
Соединение E6 получают путем конденсации соединения E5 с ортоэфирным соединением A5 (где Rb представляет собой дополнительный необязательный R_5 заместитель, и Rc представляет собой C_{1-3} алкил). Соединение E6 также можно получить путем циклизации соединения E5 с различными реагентами для присоединения необязательного R_5 заместителя. Например, реагент может представлять собой TCDI, где дополнительный необязательный R_5 заместитель представляет собой тио-карбонил, который может быть дополнительно замещен.

Соединение E7 можно получить путем взаимодействия соединения E6 с различными замещенными арил, гетероарил или гетероциклил аминами в растворителе (где растворитель выбран из EtOH, THF, DMF, их смесей и т.п.).

Когда R_3 , как возможный вариант, представляет собой галоген, продукт, представляющий собой соединение E7, получают в виде смеси региоизомеров, где термин "Sep" относится к выделению желаемого изомера соединения E7, используемого в последующей реакции, из смеси с использованием способов разделения, известных среднему специалисту в данной области, с последующим удалением защиты.



Альтернативно, соединение E7 можно получить путем взаимодействия соединения E6 с замещенным арил, гетероарил или гетероциклил амином или амидом (где защитная группа отсутствует) через катализируемую палладием реакцию перекрестного связывания с использованием смеси фосфино лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{PdCl}_2(\text{аллил})$, $\text{PdCl}_2(\text{ACN})$, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]\text{b}$ и т.п., и фосфино лиганд выбран из PCy_3 , Q-Phos, XPhos и т.п.; альтернативно, можно использовать коммерчески доступный катализатор, такой как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и т.п.).

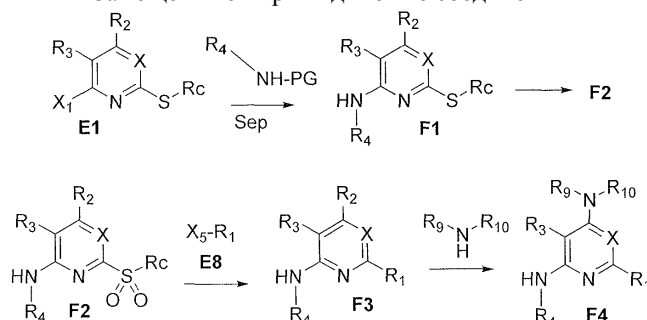


Соединение E9 можно получить непосредственно путем взаимодействия соединения E2 с соединением E8 (таким как R_1 заместитель, содержащий кислотную протонную группу, где X_5 представляет со-

бой реакционноспособный атом водорода) в присутствии сильного основания (такого как KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS и т.п.). Соединение E9 можно использовать в последующей реакции вместо соединения E6 для получения соединения формулы (I).

Схема F

Замещенные пиримидиновые соединения



Соединение F1 получают путем взаимодействия соединения E1 (где X₁ представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода, и R_c представляет собой C₁₋₃алкил) с замещенным арил, гетероарил или гетероциклил амином (где PG представляет собой необязательно присутствующую защитную группу, монозамещенную по амину) в присутствии сильного основания (такого как KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS и т.п.) в растворителе (таком как THF, DMF и т.п.) при подходящей температуре.

Когда R₃, как возможный вариант, представляет собой галоген, продукт, представляющий собой соединение F1, получают в виде смеси региоизомеров, где термин "Sep" относится к выделению желаемого изомера соединения F1, используемого в последующей реакции, из смеси с использованием способов разделения, известных среднему специалисту в данной области.

Альтернативно, соединение F1 получают путем взаимодействия соединения E1 с замещенным арил, гетероарил или гетероциклил амином или амидом (где защитная группа отсутствует) через катализируемую палладием реакцию кросс сочетания с использованием смеси фосфино лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из Pd₂(dba)₃, PdCl₂(аллил), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃ и т.п., и фосфино лиганд выбран из PCy₃, Q-Phos, XPhos и т.п.; альтернативно, можно использовать коммерчески доступный катализатор, такой как Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ и т.п.).

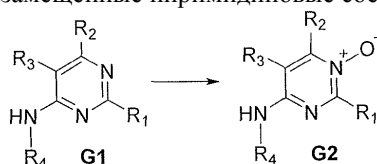
Соединение F2 получают путем взаимодействия соединения F1 с окислителем (таким как mCPBA, MPS и т.п.) в растворителе (таком как CH₂Cl₂ и т.п.).

Соединение F2 можно подвергнуть взаимодействию с соединением E8 (таким как R₁ заместитель, содержащий кислотную протонную группу, где X₅ представляет собой реакционноспособный атом водорода) в присутствии сильного основания (такого как KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS и т.п.), с получением соединения F3, представляющего собой соединение формулы (I).

Когда R₂ представляет собой галоген, соединение F3 можно обработать замещенным амином в смеси с растворителем (где растворитель выбран из CH₃CN, ДМСО, их смесей и т.п.), с получением соединения F4, представляющего собой соединение формулы (III).

Схема G

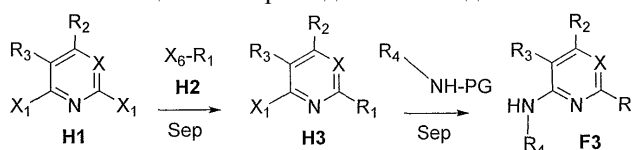
Оксид-замещенные пиримидиновые соединения



Соединение G1 можно подвергнуть взаимодействию с окислителем (таким как mCPBA, MPS и т.п.), с получением соединения G2, представляющего собой соединение формулы (IV).

Схема Н

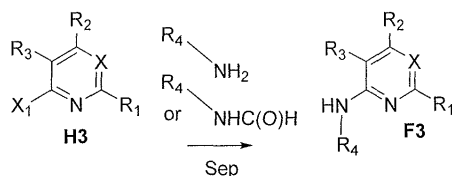
Замещенные пиридиновые соединения



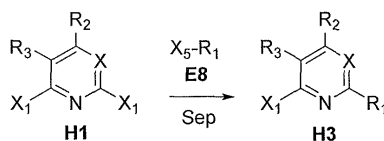
Соединение H3 получают путем взаимодействия соединения H1 (где X₁ представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода) с соединением H2 (где R₁ представляет собой замещенную гетероароматическую или гетероциклическую моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, и X₆ представляет собой реакционноспособную группу, такую как бороновая кислота, боронатный эфир, триалкилолово, хлорид цинка и т.п., присоединенную к атому углерода R₁), в присутствии смеси фосфино лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из Pd₂(dba)₃, PdCl₂(аллил), PdCl₂(ACN), [Pd(OAc)₂]₃ и т.п., и фосфино лиганд выбран из PCy₃, Q-Phos, XPhos и т.п.; альтернативно, можно использовать коммерчески доступный катализатор, такой как Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ и т.п.).

Когда один из или оба R₂ и R₃, как возможный вариант, представляют собой галоген, продукт, представляющий собой соединение H3, может быть получен в виде смеси региоизомеров, где термин "Sep" относится к выделению желаемого изомера соединения H3, используемого в последующей реакции, из смеси с использованием способов разделения, известных среднему специалисту в данной области.

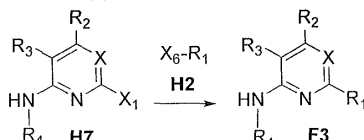
Соединение F3 получают путем взаимодействия соединения H3 с различными замещенными арил, гетероарил или гетероциклил аминами в растворителе (где PG представляет собой необязательно присутствующую защитную группу, монозамещенную по амину; и где растворитель выбран из EtOH, THF, DMF, их смесей и т.п.), с последующим разделением и удалением защиты, при необходимости.



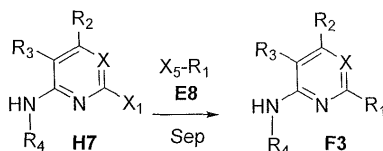
Альтернативно, соединение F3 получают путем взаимодействия соединения H3 с различными замещенными арил, гетероарил или гетероциклил аминами или амидами в присутствии смеси фосфино лиганд:источник палладия (где источник палладия выбран из Pd₂(dba)₃, PdCl₂ (аллил), PdCl₂ (ACN), [Pd(OAc)₂]₃ и т.п., и фосфино лиганд выбран из PCy₃, Q-Phos, XPhos и т.п.; альтернативно, коммерчески можно использовать доступный катализатор, такой как Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₄ и т.п.). Когда соединение H3 подвергают взаимодействию с амидом, полученный промежуточный продукт гидролизуют в щелочных условиях с использованием реагента (такого как NaOH, KOH, LiOH и т.п.) при подходящей температуре, с последующим разделением, при необходимости, с получением продукта, представляющего собой соединение F3.



Альтернативно, соединение H3 можно получить через реакцию Хека соединения H1 с соединением E8 с последующим разделением, при необходимости.



Альтернативно, соединение F3 получают путем взаимодействия соединения H7 с замещенным соединением H2 (где R₁ представляет собой замещенную гетероароматическую или гетероциклическую моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, и X₆ представляет собой реакционноспособную группу, такую как бороновая кислота, боронатный эфир, триалкилолово, хлорид цинка и т.п., присоединенную к атому углерода R₁).

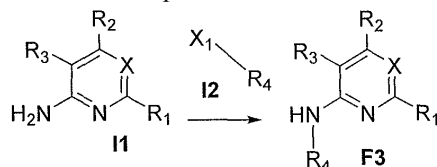


Альтернативно, соединение F3 можно получить через реакцию Хека соединения H7 с соединением

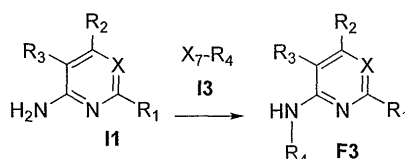
Е8 (где X_5 представляет собой реакционноспособную водородную группу) с последующим разделением, при необходимости.

Схема I

Замещенные пиридиновые соединения



Соединение F3 получают путем взаимодействия замещенного соединения I1 с соединением I2 (таким как различные замещенные арильные, гетероарильные или гетероциклические кольцевые системы, где X_1 представляет собой атом галогена, выбранный из брома, хлора или йода) в присутствии катализатора на основе переходного металла (такого как катализатор, содержащий металл, выбранный из меди, палладия и т.п.).



Соединение F3 получают путем взаимодействия замещенного соединения I1 с соединением I3 (таким как различные замещенные арильные, гетероарильные или гетероциклические кольцевые системы, где X_7 представляет собой удаляемую группу кетона или альдегида) в присутствии борогидрида (такого как NaCNBH_3 или $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и т.п.).

Конкретные примеры синтеза.

Для лучшего понимания объема соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, включены следующие конкретные примеры. Эксперименты, связанные с соединениями формулы (I) или их формами, описанными в настоящем изобретении, конечно, не должны рассматриваться как специально ограничивающие объем соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, и такие варианты соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, которые известны в настоящее время или будут разработаны позднее, и которые должны находиться в сфере компетенции специалистов в данной области, рассматриваются как охватываемые объемом, описанным в настоящем изобретении и заявленным далее в формуле изобретения.

Помимо описанных в рабочих примерах, если не указано иное, все цифровые значения, выражающие количества ингредиентов, реакционные условия, экспериментальные данные и т.п., используемые в описании и формуле изобретения, следует рассматривать как модифицированные термином "около".

Соответственно, все такие цифровые значения представляют собой приблизительные значения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, достижения которых добиваются посредством реакции или в результате изменяющихся экспериментальных условий. Поэтому, в ожидаемых пределах экспериментальной воспроизводимости, термин "около" в контексте полученных данных, относится к диапазону для данных, которые представлены, который может варьироваться в соответствии со стандартным отклонением от среднего значения. Также, для представленных экспериментальных результатов, полученные данные могут округляться в большую или меньшую сторону для представления данных единообразно, без потери значащих цифр. В крайнем случае, и не в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов объемом формулы изобретения, каждый числовой параметр следует рассматривать в свете количества значащих цифр и обычных методов округления.

Тогда как числовые диапазоны и параметры, представляющие характеристики соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, являются приблизительными значениями, численные значения, представленные в рабочих примерах, представлены как можно более точно. Любое численное значение, однако, по сути, содержит некоторые ошибки, которые неизбежны как результат стандартного отклонения, обнаруженного в их соответствующих измерениях при испытании.

Соединения формулы (I) или их формы, представленные в настоящем изобретении, описаны более подробно со ссылкой на следующие не имеющие ограничительного характера примеры, которые представлены для более полной иллюстрации объема соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, но которые не следует рассматривать как ограничивающие их объем. Примеры иллюстрируют получение соединений формулы (I) или их форм, описанных в настоящем изобретении, и испытание этих соединений формулы (I) или их форм *in vitro* и/или *in vivo*. Специалисту в данной области должно быть понятно, что способы синтеза, описанные в этих примерах, представляют собой способы, практическое осуществление которых известно среднему специалисту в области химии, и, как таковые, представляют предпочтительные варианты их осуществления. Однако специалистам в данной области, в свете настоящего раскрытия, должно быть понятно, что возможны многие изменения в конкрет-

ных способах, которые раскрыты в настоящем изобретении, с достижением при этом такого же или подобного результата, без отступления от сути и объема, описанных в настоящем изобретении.

Реагенты и растворители использовали в том виде, как их получали (от различных поставщиков), за исключением случаев, которые специально отмечены. Где это является подходящим, термин "Целит" используют, как показано в следующих примерах, для представления торговой марки ЦЕЛИТ® (разновидность диатомовой земли). Где это является подходящим, хроматографические разделения осуществляли с использованием методов и оборудования, которые являются широко доступными, например, с использованием ISCO CombiFlash® Rf системы. Где это является подходящим, ЯМР спектры получали с использованием с использованием методов и оборудования, которые являются широко доступными, например, с использованием Bruker Avance III⁵⁰⁰ спектрометра с дейтерированными растворителями, такие как, например, ДМСО-d₆ или остаточный растворитель в качестве стандарта. Где это является подходящим, температуры плавления определяли с использованием методов и оборудования, которые являются широко доступными, например, с использованием SRS OptiMelt® MPA100 (значения как были получены без корректировки/калибровки). Где это является подходящим, TLC анализ осуществляли с использованием методов и оборудования, которые являются широко доступными, например, с использованием планшетов Aldrich с 254 нм стеклянной подложкой (60 Å, 250 мкм), визуализации с использованием УФ и I₂ окрашивания. Где это является подходящим, ESI масс-спектры получали с использованием методов и оборудования, которые являются широко доступными, например, с использованием ACQUITY UPLC® Системы, со значениями, представленными как [M+H]⁺ или [M-H]⁻, если не указано иное. Где это является подходящим, структуру продукта получали с использованием 2D NOESY (Nuclear Overhauser Spectroscopy) эксперимента.

Следующие аббревиатуры представлены, чтобы гарантировать однозначное понимание терминов, представленных в настоящем изобретении, специалистами в данной области.

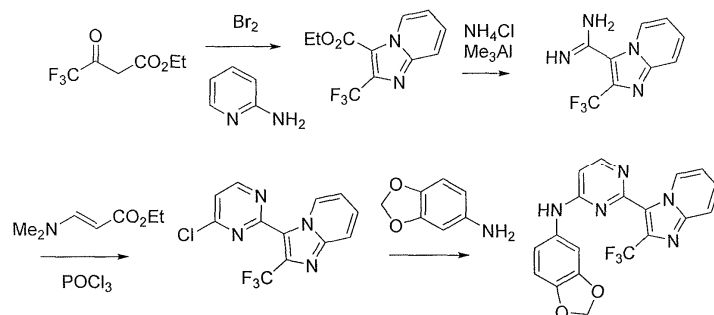
Аббревиатура	Обозначение
AcOH или HOAc	уксусная кислота
ACN или MeCN	ацетонитрил
AlMe ₃	триметилалюминий
APC	аллилпалладий (II) хлорид димер
Boc	трет-бутоксикарбонил
CsOAc	ацетат цезия
DCM или CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
DME	диметиловый эфир

DMF	диметилформамид
DMA	диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
час, мин, сек	час (ы), минуты (мин.), секунды (сек.)
iPrMgCl*LiCl	комплекс изопропилмагнийхлорида и литийхлорида
iPrAc	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- спектро스코пия
MeOH	метанол
MeNH ₂ *HCl	метанамин гидрохлорид
МС	масс-спектроскопия
т.пл.	температура плавления (представлена в градусах Цельсия)
MPS	пероксимоносульфат калия (2KHSO ₅ · KHSO ₄ · K ₂ SO ₄)
NaN	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaNMDS	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-иодсукцинимид
NMP	N-метилпирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Оксон	пероксимоносульфат калия
PCl ₅	перхлорид фосфора или пентахлорид фосфора
PCy ₃	трициклогексилфосфин
[Pd]	палладий
Pd/C	палладий на углеороде
Pd ₂ (dba) ₃ или Pd ₂ dba 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)	хлораллилпалладий (II) димер
[Pd(OAc) ₂] ₃	ацетат палладия (II)
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис (трифенилфосфин) палладий
POCl ₃	оксихлорид фосфора
PPh ₃	трифенилфосфин
psi	давление в фунтах на квадратный дюйм
Pt/C	платина на углеороде
PTSA	пара-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
THF	тетрагидрофуран
TsOH × H ₂ O	пара-толуолсульфоновая кислота, моногидрат
UPLC	сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография
Xphos или XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Пример 1.

N-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин (соединение 28)



Стадия 1. К раствору этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (9,0 г, 48,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) добавляли бром (2,5 мл, 49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной тем-

пературе и затем концентрировали в атмосфере сухого азота. К неочищенному веществу в этаноле (30 мл) добавляли пиридин-2-амин (5,2 г, 55 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Этанол выпаривали и остаток распределяли между EtOAc и водой. Органический слой сушили, фильтровали через короткую пробку из силикагеля, затем концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением этил 2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества (5,3 г, 42%).

Стадия 2. К суспензии NH_4Cl (2,67 г, 50 ммоль) в толуоле (20 мл) при 0°C добавляли AlMe_3 (2 М раствор в толуоле, 25 мл, 50 ммоль) в течение примерно 5 мин, с последующим выделением газа. Суспензию перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем нагревали до комнатной температуры. К суспензии добавляли раствор этил 2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (2,58 г, 10 ммоль) в толуоле (50 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 72 ч и затем охлаждали в ледяной бане, гасили при помощи MeOH (100 мл) и NaOH (2 г, 50 ммоль). Смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением неочищенного 2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксимидамида в виде коричневатого твердого вещества (2,3 г).

Стадия 3. Смесь 2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксимидамида (2,3 г, 10 ммоль) и этил 3-(диметиламино)акрилата (7,2 г, 50 ммоль) в дифениловом эфире (10 мл) нагревали при 160°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли гексаном (200 мл). Осадок фильтровали и промывали гексаном с получением 2-(2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4(3H)-она в виде светло-коричневого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в ацетонитриле (10 мл) и к смеси добавляли POCl_3 (1,9 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 30 мин, охлаждали в бане с ледяной водой, затем разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили, затем фильтровали через целит и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением 3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина в виде светло-желтого твердого вещества (1,09 г, 37% за 3 стадии).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,61 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 9,00 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,69 (ддд, $J=8,7, 7,1, 1,3$ Гц, 1H), 7,37 (тд, $J=7,0, 1,1$ Гц, 1H).

Стадия 4. К раствору 3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (75 мг, 0,25 ммоль) и бензо[d] [1, 3] диоксол-5-амин (69 мг, 0,5 ммоль) в THF (1 мл) при 0°C добавляли KOtBu (1 М раствор в THF, 1 мл, 1 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь гасили при помощи HOAc, затем распределяли между EtOAc и водой. Органическую часть сушили, затем концентрировали и остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (58 мг, 58%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,70 (с, 1H), 9,43 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,58 (ддд, $J=9,1, 6,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,37 (шир.с, 1H), 7,17 (тд, $J=6,9, 0,9$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=8,2, 1,9$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,03 (с, 2H);

MS m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Дополнительные соединения формулы (I) или их форма, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с процедурой примера 1 с использованием подходящих исходных веществ, реагентов и условий реакции.

Соединение	Название и данные
2	N-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,85 (дт, J=6,9, 0,9 Гц, 1H), 9,45 (шир.с, 1H), 8,36 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,60 (дт, J=8,8, 0,9 Гц, 1H), 7,38 (ддд, J=8,8, 6,6, 1,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,95-6,98 (м, 2H), 6,87 (дд, J=4,4, 3,5 Гц, 1H), 6,54 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,25-4,30 (м, 4H), 2,75 (с, 3H); MS m/z 360 [M+H]⁺
3	2-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,06 (шир.с, 1H), 9,81 (дт, J=6,9, 1,1 Гц, 1H), 8,53 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,63 (дт, J=8,8, 1,1 Гц, 1H), 7,42 (ддд, J=8,8, 6,6, 1,3 Гц, 1H), 7,03 (тд, J=6,9, 1,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=5,7 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H); MS m/z 370 [M+H]⁺
4	N-(4-метоксифенил)-2-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-J₆) δ м.д. 9,84 (д, J=6,6 Гц, 1H), 9,44 (шир.с, 1H), 8,35 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,59 (дт, J=8,8, 0,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,37 (ддд, J=8,9, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 6,97-7,00 (м, 2H), 6,95 (тд, J=6,9, 0,9 Гц, 1H), 6,52 (д, J=5,7 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,73 (с, 3H); MS m/z 332 [M+H]⁺
5	N-(4-хлорфенил)-2-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-J₆) δ м.д. 9,81 (д, J=6,9 Гц, 1H), 9,78 (шир.с, 1H), 8,45 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,40 (ддд, J=8,2, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,01 (тд, J=6,9, 1,3 Гц, 1H), 6,64 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H); MS m/z 336 [M+H]⁺
6	2-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-фенилпиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,85 (дт, J=6,9, 0,9 Гц, 1H), 9,65 (шир.с, 1H), 8,42 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,59-7,64 (м, 3H), 7,36-7,43 (м, 3H), 7,11 (тт, J=7,4, 0,9 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J=7,5, 5,5, 0,9 Гц, 1H), 6,63 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,75 (с, 3H); MS m/z 302 [M+H]⁺
7	2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,25 (шир.с, 1H), 9,36 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,86 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,60 (ддд, J=9,1, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,21 (тд, J=6,9, 1,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=5,7 Гц, 1H); MS m/z 424 [M+H]⁺

8	N-(4-хлорфенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,95 (шир.с, 1H), 9,37 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,52 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,59 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,20 (т, J=6,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J=6,0 Гц, 1H); MS m/z 390 [M+H]$^+$
9	N-(4-метилфенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,75 (шир.с, 1H), 9,41 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,58 (т, J=6,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J=6,9 Гц, 2H), 6,77 (д, J=5,7 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H); MS m/z 370 [M+H]$^+$
10	N-(4-бромфенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,97 (шир.с, 1H), 9,37 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,52 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,59 (дд, J=8,0, 6,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,20 (т, J=6,9 Гц, 1H), 6,83 (д, J=6,0 Гц, 1H); MS m/z 435 [M+H]$^+$
11	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,52 (дт, J=7,3, 0,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,72 (дт, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 3H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,93 (тд, J=6,9, 1,3 Гц, 1H), 6,87 (шир.с, 1H), 6,54 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,46 (т, J=73,8 Гц, 1H); MS m/z 422 [M+H]$^+$

12	N-(4-метоксифенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,63 (дт, J=7,3, 0,9 Гц, 1H), 8,40 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,79 (дт, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 7,41 (ддд, J=9,0, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,24-7,33 (м, 2H), 7,00 (тд, J=6,9, 0,9 Гц, 1H), 6,94-6,98 (м, 2H), 6,91 (шир.с, 1H), 6,50 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H); MS m/z 386 [M+H]⁺
13	2-[6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,24 (шир.с, 1H), 9,56-9,72 (м, 1H), 8,60 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,83-7,98 (м, 3H), 7,63-7,74 (м, 3H), 6,90 (д, J=5,4 Гц, 1H); MS m/z 458 [M+H]⁺
14	2-[6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,72-9,82 (м, 1H), 8,49 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,65-7,77 (м, 1H), 7,46 (дд, J=9,0, 2,7 Гц, 2H), 7,39 (дд, J=9,6, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,84 (шир.с, 1H), 6,64 (д, J=6,0 Гц, 1H); MS m/z 474 [M+H]⁺
15	N-(4-бромфенил)-2-[6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,96 (шир.с, 1H), 9,60 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 8,52 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=9,6, 0,8 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=9,6, 2,0 Гц, 1H), 7,61-7,64 (м, 2H), 7,50-7,55 (м, 2H), 6,81 (д, J=6,0 Гц, 1H); MS m/z 469 [M+H]⁺

16	2-[6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,60-9,78 (м, 1H), 8,40 (дд, J=6,0, 0,9 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=9,5, 0,6 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 2H), 7,31 (дд, J=9,6, 2,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,76 (шир.с, 1H), 6,54 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,46 (т, J=74,4 Гц, 1H); MS m/z 456 [M+H]⁺
17	N-(4-хлорфенил)-2-[6-хлор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,59-9,75 (м, 1H), 8,41 (дд, J=6,0, 0,9 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=9,6, 0,8 Гц, 1H), 7,23-7,36 (м, 5H), 6,74 (шир.с, 1H), 6,55 (дд, J=6,0, 1,3 Гц, 1H); MS m/z 425 [M+H]⁺
18	2-[2-метил-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,33 (шир.с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,59 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,88 (д, J=11,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,85 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H); MS m/z 438 [M+H]⁺
19	N-(4-бромфенил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,30 (с, 1H), 10,07 (шир.с, 1H), 8,52 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,87-7,96 (м, 1H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,78 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H); MS m/z 449 [M+H]⁺

20	N-(4-метилфенил)-2-[2-метил-6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,28 (с, 1H), 9,83 (шир.с, 1H), 8,44 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,17 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,70 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,30 (с, 3H); MS m/z 384 [M+H]⁺
21	2-[6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(4-метилфенил)пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,78 (с, 1H), 9,63 (шир.с, 1H), 8,44 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=10,1, 5,4 Гц, 1H), 7,70 (ддд, J=10,7, 7,9, 2,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H); MS m/z 388 [M+H]⁺
22	2-[6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, TMSO-d_6) δ м.д. 9,63 (шир.с, 1H), 8,41 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=9,9, 5,2 Гц, 1H), 7,69 (ддд, J=10,0, 7,8, 2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,75-6,82 (м, 1H), 6,68 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H); MS m/z 404 [M+H]⁺
23	2-[5-хлор-1-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-3-ил]-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,27 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,56 (шир.с, 1H), 7,26 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,73-6,80 (м, 2H), 6,42 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,74 (с, 3H); MS m/z 433 [M+H]⁺

24	2-[5-хлор-1-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-3-ил]-N-[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-J₆) δ м.д. 10,47 (шир.с, 1H), 8,47 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (дд, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,18 (т, J=74,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H); MS m/z 469 [M+H]⁺
25	N-(4-бромфенил)-2-[5-хлор-1-метил-2-(трифторметил)-1H-индол-3-ил]пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-J₆) δ м.д. 10,24 (шир.с, 1H), 8,49 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,43-7,52 (м, J=8,5 Гц, 3H), 6,87 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H); MS m/z 482 [M+H]⁺
26	N-(4-бромфенил)-2-(6-фтор-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,75 (шир.с, 1H), 9,55 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,49 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8, 5,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,57 (тд, J=9,1, 1,6 Гц, 1H), 7,31-7,46 (м, J=7,6 Гц, 3H), 7,01-7,21 (м, 4H), 6,72 (д, J=5,7 Гц, 1H); MS m/z 461 [M+H]⁺
27	2-(6-фтор-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(4-метилфенил)пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,88 (шир.с, 1H), 9,49-9,61 (м, 1H), 8,37 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=9,9, 5,2 Гц, 1H), 7,66-7,75 (м, 3H), 7,39-7,49 (м, 3H), 7,14 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,74 (д, J=6,3 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H); MS m/z 396 [M+H]⁺

29	N-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,63 (с, 1H), 8,42 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,84 (дт, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 7,58 (ддд, J=9,0, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,22 (шир.с, 1H), 7,15 (тд, J=6,9, 1,3 Гц, OH), 7,01 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,20-4,29 (м, 4H); MS m/z 410 [M+H]$^+$
30	N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,53 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,34 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,69 (дт, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (ддд, J=9,0, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=7,0, 1,3 Гц, 2H), 6,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,40 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H); MS m/z 387 [M+H]$^+$
31	N^2,N^2-диметил-N^3-(2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил}пиридин-2,5-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,55 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,29 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,51 (шир.с, 1H), 7,32 (ддд, J=9,1, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=6,9, 0,9 Гц, 1H), 6,81 (шир.с, OH), 6,51 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,35 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,08 (с, 6H); MS m/z 400 [M+H]$^+$
32	2-[6-бром-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,25 (шир.с, 1H), 9,66 (дд, J=1,9, 0,9 Гц, 1H), 8,60 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,87 (дд, J=9,6, 0,8 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=9,5, 1,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,90 (д, J=6,0 Гц, 1H); MS m/z 503 [M+H]$^+$

33	2-[6-бром-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,70-9,86 (м, 1H), 8,32 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=9,6, 1,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,47 (шир.с, 1H), 3,78 (с, 3H); MS m/z 465 [M+H]⁺
34	N-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,77 (с, 1H), 9,35 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,42 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,68 (д, J=13,6 Гц, 1H), 7,53 (ддд, J=9,1, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,17-7,23 (м, 1H), 7,13 (тд, J=6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,13 (тд, J=6,9, 0,9 Гц, 1H), 7,10 (т, J=9,1 Гц, 1H), 6,70 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H); MS m/z 404 [M+H]⁺
35	N-(3-хлор-4-метоксифенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,80 (с, 1H), 9,40 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,47 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,88-7,92 (м, 1H), 7,85 (дт, J=9,1, 1,0 Гц, 1H), 7,59 (ддд, J=9,1, 6,6, 1,3 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,18 (тд, J=6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,74 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H); MS m/z 420 [M+H]⁺

36	N-(3-хлор-4-метилфенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,92 (с, 1H), 9,38 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,51 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,86 (дт, J=9,1, 1,1 Гц, 1H), 7,59 (ддд, J=9,1, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (тд, J=6,9, 1,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J=5,7 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H); MS m/z 404 [M+H]⁺
37	N-(4-этоксифенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,64 (шир.с, 1H), 9,43 (шир.с, 1H), 8,41 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,84 (дт, J=9,1, 1,3 Гц, 1H), 7,57 (ддд, J=9,1, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,16 (т, J=6,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,69 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,02 (q, J=6,9 Гц, 2H), 1,34 (т, J=6,9 Гц, 3H); MS m/z 400 [M+H]⁺
38	N-[4-(пропан-2-ил)фенил]-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,76 (с, 1H), 9,41 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,45 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,85 (дт, J=9,1, 0,9 Гц, 1H), 7,58 (ддд, J=8,8, 6,6, 1,3 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,16 (тд, J=6,9, 0,9 Гц, 1H), 6,77 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,89 (spt, J=6,9 Гц, 1H), 1,21 (д, J=6,9 Гц, 7H); MS m/z 398 [M+H]⁺

39	N-[4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,98 (с, 1H), 9,42 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,51 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,86 (тд, J=9,1, 1,3 Гц, 1H), 7,76-7,84 (м, J=3,5 Гц, 4H), 7,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,59 (ддд, J=9,0, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,20 (тд, J=6,9, 1,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,54 (т, J=1,9 Гц, 1H); MS m/z 422 [M+H]⁺
45	N-(4-метоксифенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил]пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 9,53 (шир.с, 1H), 9,16 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,95 (д, J=9,1 Гц, 2H), 6,70 (дд, J=8,2, 2,5 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H); MS m/z 387 [M+H]⁺
46	2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-J₆) δ м.д. 9,41-9,49 (м, 1H), 9,20 (шир.с, 1H), 8,49 (дд, J=6,0, 2,2 Гц, 1H), 8,02-8,12 (м, 1H), 7,83-7,92 (м, 2H), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,93-7,32 (м, 2H); MS m/z 425 [M+H]⁺
47	N-(4-хлорфенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил]пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-J₆) δ м.д. 9,53 (дд, J=4,9, 1,4 Гц, 1H), 9,25 (д, J=1,3 Гц, 1H), 9,20 (шир.с, 1H), 8,55 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,70-7,81 (м, 2H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,91 (д, J=6,0 Гц, 1H); MS m/z 391 [M+H]⁺

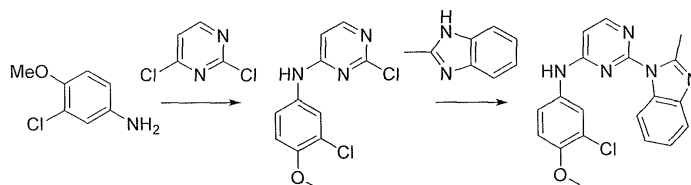
48	2-[6-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,31 (шир.с, 1H), 9,02 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,65 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,85 (д, J=10,4 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 (дд, J=9,8, 2,5 Гц, 1H), 6,95 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H); MS m/z 454 [M+H]⁺
49	2-[6-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,65 (шир.с, 1H), 8,96-9,06 (м, 1H), 8,42 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,36 (дд, J=9,6, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,69 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,7,5 (с, 3H); MS m/z 470 [M+H]⁺
50	N-(4-метоксифенил)-2-[6-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,04 (шир.с, 1H), 8,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,54 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,75-7,79 (м, 3H), 7,38 (дд, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,82 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,33 (с, 3H); MS m/z 416 [M+H]⁺
51	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-[6-метокси-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,90 (шир.с, 1H), 8,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,50 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,37 (дд, J=9,8, 2,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,19 (т, J=74,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=5,7 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H); MS m/z 452 [M+H]⁺

53	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 9,74 (дд, J=4,9, 1,4 Гц, 1H), 9,44 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,30 (шир.с, 1H), 8,72 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,32 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,89-8,00 (м, 2H), 7,42-7,52 (м, 2H), 7,07 (дд, J=6,0, 1,6 Гц, 1H), 7,20 (т, J=74,4 Гц, 1H); MS m/z 423 [M+H]⁺
54	2-[6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,25 (шир.с, 1H), 9,58 (ддд, J=5,7, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=9,8, 5,4, 0,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,73 (ддд, J=9,9, 7,7, 2,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,90 (д, J=6,0 Гц, 1H); MS m/z 442 [M+H]⁺
55	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-[6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 9,75 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 9,10 (шир.с, 1H), 8,51 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,84 (ддд, J=9,8, 5,4, 0,9 Гц, 1H), 7,71-7,76 (м, 2H), 7,60 (ддд, J=10,0, 7,6, 2,5 Гц, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 6,99 (т, J=74,1 Гц, 1H), 6,83 (д, J=6,0 Гц, 1H); MS m/z 440 [M+H]⁺
56	N-[4-(трифторметил)фенил]-2-[2-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 10,03 (шир.с, 1H), 8,48 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,21-8,36 (м, 1H), 8,00-8,15 (м, 1H), 7,65-7,73 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,39 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,06-7,12 (м, 1H), 7,03 (т, J=6,8 Гц, 1H); MS m/z 424 [M+H]⁺

60	N-(4-метоксифенил)-2-[2-(трифторметил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,49 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,03-8,31 (м, 2H), 7,30-7,55 (м, 3H), 7,00-7,12 (м, 2H), 6,79-6,87 (м, 3H), 3,76 (с, 3H); MS m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$
62	N-(4-метилфенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 9,58 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 9,23 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,95 (шир.с, 1H), 8,48 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,83 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,37 (с, 3H); MS m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$
118	2-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10,10 (с, 1H), 9,92 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,51 (app, s, 1H), 8,48 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,75-7,86 (м, 3H), 7,46 (ддд, $J=9,1, 6,6, 0,9$ Гц, 1H), 7,14 (тд, $J=6,9, 1,1$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=6,0$ Гц, 1H); MS m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 2.

N-(3-хлор-4-метоксифенил)-2-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4-амин (соединение 40)



Стадия 1. 3-Хлор-4-метоксианилин (2,07 г, 13,1 ммоль), 2,4-дихлорпиримидин (1,95 г, 13,1 ммоль) и триэтиламин (2,1 мл, 15 ммоль) смешивали в изопропанол (10 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 13 ч, затем частично концентрировали, разбавляли водой и подщелачивали при помощи K_2CO_3 . Осадок фильтровали, затем промывали водой, с последующей промывкой гексаном. Главный изомер, 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)пиримидин-4-амин (2,07 г, 59%) перекристаллизовывали из метанола в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,99 (шир.с, 1H), 8,15 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,73 (шир.с, 1H), 7,47 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H).

Стадия 2. 2-Хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)пиримидин-4-амин (84 мг, 0,31 ммоль), 2-метил-1H-бензо [d] имидазол (82 мг, 0,62 ммоль) и K_2CO_3 (86 мг, 0,62 ммоль) смешивали в DMF (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 3 дней, затем охлаждали, распределяли между водой и EtOAc и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (29 мг, 26%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,94 (с, 1H), 8,42 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,03-8,10 (м, 1H), 7,82-7,90 (м, 1H), 7,61 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,20-7,29 (м, 2H), 7,18 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,79 (с, 3H);

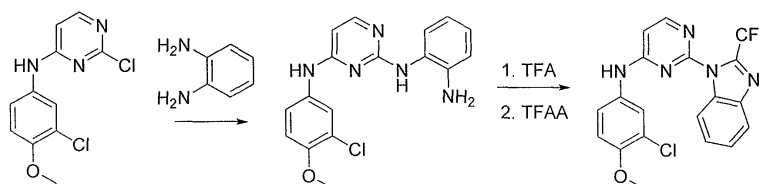
MS m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Дополнительные соединения формулы (I) или их форма, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с процедурой примера 2 с использованием подходящих исходных веществ, реагентов и условий реакции.

Соединение	Название и данные
1	N-(4-метоксифенил)-2-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4-амин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,79 (шир.с, 1H), 8,36 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,95-8,17 (м, 1H), 7,59 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42-7,54 (м, 2H), 7,17-7,33 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,68 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,77 (с, 3H); MS m/z 332 [M+H] ⁺
41	2-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4-амин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 10,37 (с, 1H), 8,55 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,01-8,06 (м, 1H), 7,90 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,26 (арр, квин д, J=7,3, 1,4 Гц, 2H), 6,91 (д, J=5,7 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H); MS m/z 370 [M+H] ⁺
61	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4-амин ¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,32 (1H, д, J=5,5 Гц), 8,06 (1H, д, J=8 Гц), 7,59 (3H, д, J=8 Гц), 7,26 (2H, м), 7,14 (2H, д, J=8 Гц), 7,0 (1H, т, J=7,4 Гц), 6,69 (1H, д, J=6 Гц), 2,82 (3H, с); MS m/z 368 [M+H] ⁺

Пример 3.

N-(3-хлор-4-метоксифенил)-2-[2-(трифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]пиримидин-4-амин (соединение 42)



Смесь 2-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)пиримидин-4-амин (280 мг, 1,03 ммоль) и бензол-1,2-диамина (540 мг, 5 ммоль) в изопропанол (5 мл) нагревали в микроволновой печи при 160°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали при помощи EtOAc, затем фильтровали через короткую пробку из силикагеля и концентрировали с получением первого неочищенного промежуточного соединения N²-(2-аминофенил)-N⁴-(3-хлор-4-метоксифенил)пиримидин-2,4-диамина. Первое неочищенное промежуточное соединение растворяли в дихлорметане (5 мл), затем добавляли трифторуксусный ангидрид двумя порциями (по 0,5 мл каждая). Реакционную смесь промывали водным раствором NaHCO₃ и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением второго неочищенного промежуточного соединения N-(2-(4-(3-хлор-4-метоксифениламино)пиримидин-2-иламино)фенил)-2,2,2-трифторацетамида.

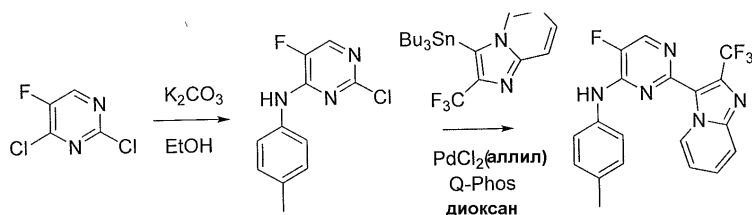
К раствору второго неочищенного промежуточного соединения (71 мг, 0,16 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь нагревали в микроволновой печи при 180°C в течение 1 ч и 45 мин, после этого СЭЖХ анализ показал, что преобразование завершено. Конечный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (40 мг, 59%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,06-10,18 (м, 1H), 8,45 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,83-7,90 (м, 1H), 7,52-7,56 (м, J=8,2, 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,50 (тд, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,86 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H);

MS m/z 420 [M+H]⁺.

Пример 4.

5-Фтор-N-(4-метилфенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин (соединение 43)



Стадия 1. Смесь 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (1,00 г, 5,99 ммоль), 4-толуидина (642 мг, 5,99 ммоль) и K_2CO_3 (1,66 г, 12,0 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали в течение 18 ч при 50°C. Смесь фильтровали через целит и очищали при помощи колоночной хроматографии с получением 2-хлор-5-фтор-N-паратолилпиримидин-4-амин (1,19 г, 84%).

Стадия 2. Смесь 2-хлор-5-фтор-N-паратолилпиримидин-4-амин (165 мг, 0,69 ммоль), 3-(трибутилстанил)-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридина (300 мг, 0,63 ммоль), Q-Phos (13,5 мг, 0,019 ммоль) и $PdCl_2$ (аллил) (6,9 мг, 0,019 ммоль) в диоксане (1,5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Смесь очищали при помощи колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (213 мг, 80%).

1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,24-9,29 (1H, м), 8,29 (1H, д, $J=2,84$ Гц), 7,66-7,71 (1H, м), 7,46 (2H, д, $J=8,51$ Гц), 7,31 (1H, дд, $J=9,14, 6,62, 1,26$ Гц), 7,14 (2H, д, $J=8,20$ Гц), 6,82-6,89 (2H, м), 2,30 (3H, с);

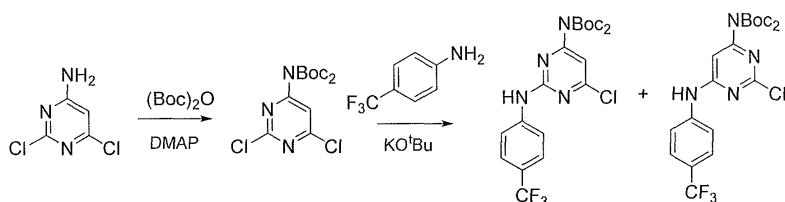
MS m/z 388,2 $[M+H]^+$.

Дополнительные соединения формулы (I) или их форма, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с процедурой примера 4 с использованием подходящих исходных веществ, реагентов и условий реакции.

Соединение	Название и данные
44	5-хлор-N-(4-метилфенил)-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4-амин 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,34-9,42 (1H, м), 8,51 (1H, с), 7,80 (1H, дд, $J=9,14, 0,95$ Гц), 7,49 (2H, д, $J=8,51$ Гц), 7,41 (1H, дд, $J=8,99, 6,78, 1,26$ Гц), 7,20-7,27 (3H, м), 6,91 (1H, тд, $J=6,94, 1,26$ Гц), 2,42 (3H, с); MS m/z 404,2 $[M+H]^+$

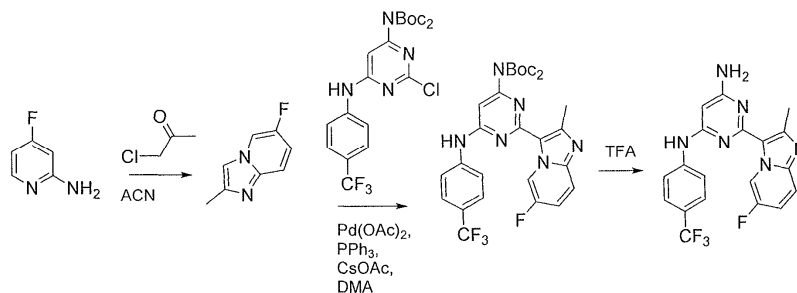
Пример 5.

2-(6-Фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин (соединение 68)



Стадия 1. Смесь 2,6-дихлорпиримидин-4-амин (3,78 г, 23,05 ммоль) и DMAP (катализатор) 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. Смесь выливали в воду со льдом (120 мл) и экстрагировали дихлорметаном (150 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество отделяли при помощи фильтрации через слой силикагеля (100 г) с получением ди-трет-бутил (2,6-дихлорпиримидин-4-ил)имидодикарбоната в виде масла (7,55 г, 90%).

Стадия 2. Раствор ди-трет-бутил (2,6-дихлорпиримидин-4-ил)имидодикарбоната (1,75 г, 4,81 ммоль) и 4-трифторметиланилина (775,0 мг, 4,81 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали раствором трет-бутоксид калия (1 М в THF, 9,62 мл, 9,62 ммоль) при -78°C. Смеси давали перемешаться и нагревали до 0°C в течение 20 мин. Смесь затем вливали в воду со льдом (120 мл) и экстрагировали дихлорметаном (150 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество отделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (путем элюирования гексаном, затем 2% этилацетат-гексан) с получением ди-трет-бутил 6-хлор-2-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (750,0 мг, 32% выход) и (путем элюирования при помощи 4% этилацетат-гексан) ди-трет-бутил 2-хлор-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (1,08 г, 46%).



Стадия 3. 4-Фторпиридин-2-амин (8,57 г, 7 6,44 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. Полученную смесь разбавляли ацетонитрилом (50 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Ацетонитрил выпаривали и добавляли этиловый эфир (200 мл) с получением осадка, который собирали при помощи фильтрации. Твердое вещество распределяли между дихлорметаном (300 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (250 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вещество отделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (1:1 этилацетат-гексан) с получением 6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (5,20 г, 46%) в виде стеклообразного твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 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);

MS m/z 151,0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Смесь 6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (445,0 мг, 2,97 ммоль), ди-трет-бутил 2-хлор-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (1,0 г, 5,78 ммоль), ацетата палладия (II) (33,4 мг, 0,149 ммоль), трифенилфосфина (46,7 мг, 0,178 ммоль), ацетата цезия (1,14 г, 5,94 ммоль) и DMA (5 мл) дегазировали при помощи трех циклов вакуумной откачки и продувки N_2 и затем нагревали до 100°C в течение 1 ч. Раствор охлаждали и вливали в воду (50 мл) и эту смесь экстрагировали дихлорметаном. Экстракт сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вещество растирали в порошок с этиловым эфиром с получением ди-трет-бутил 2-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (706,0 мг, 83%).

Стадия 5. Раствор ди-трет-бутил 2-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (140 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывали при помощи TFA (0,4 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и оставшееся вещество распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество растирали в порошок с этиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (87,0 мг, 87%). Т.пл. 209-211°C.

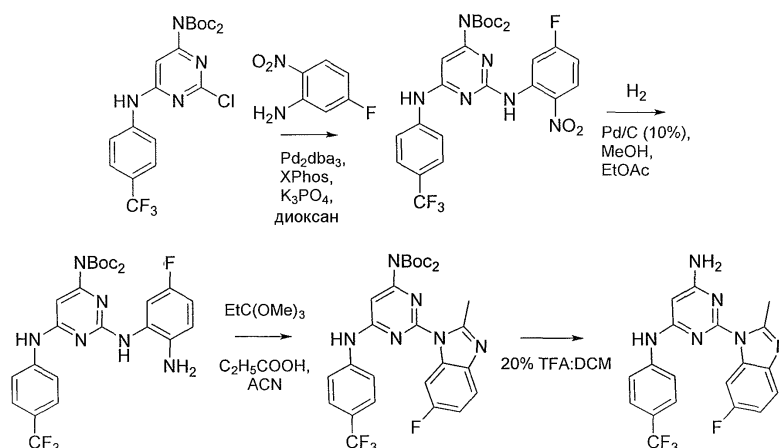
^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ м.д. 10,40 (дд, $J=2,21$, 5,36 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,11-8,27 (м, 1H), 7,78-7,85 (м, 1H), 7,74 (д, $J=8,83$ Гц, 2H), 7,69 (д, $J=8,83$ Гц, 2H), 6,47 (шир.с, 2H), 6,03 (с, 1H), 2,93 (с, 3H);

MS m/z 403,5 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 404,4 (30).

Дополнительные соединения формулы (I) или их форма, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с процедурой примера 5 с использованием подходящих исходных веществ, реагентов и условий реакции.

Соединение	Название и данные
65	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон- ⁶ Д) δ м.д. 9,67 (ддд, J=1,10, 1,26, 7,09 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,73 (тд, J= 1,10, 9,14 Гц, 1H), 7,59-7,66 (д, J=9,1 Гц, 2H), 7,51 (ддд, J= 1,26, 6,94, 9,14 Гц, 1H), 7,15-7,23 (д, J=9,1 Гц, 2H), 6,80-7,10 (т, J=75,00 Гц, 1H), 7,05-7,12 (м, 1H), 6,11 (шир.с, 2H), 5,96 (с, 1H); MS m/z 437,3 [M+H] ⁺
66	2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин т.пл. 203-205°C; MS m/z 439,4 [M+H] ⁺
67	N-[4-(трифторметокси)фенил]-2-[2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]пиримидин-4,6-диамин т.пл. 99-202°C; MS m/z 455,3 [M+H] ⁺
69	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон- ⁶ Д) δ м.д. 10,41 (дд, J=2,21, 5,36 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,71-7,89 (м, 1H), 7,53 (д, J= 9,77 Гц, 2H), 7,20-7,26 (д, J=9,77 Гц, 2H), 6,81-7,11 (т, J=75,00 Гц, 1H), 6,36 (шир.с, 2H), 5,91 (с, 1H), 2,91 (с, 3H); т.пл. 136-138°C; MS m/z 401,5 [M+H] ⁺
75	2-(2-циклопропил-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- ⁶ Д) δ м.д. 10,06 (дд, J=2,21, 5,99 Гц, 1H), 9,28 (с, 1H), 7,70-7,87 (м, 1H), 7,58 (дд, J= 5,52, 9,62 Гц, 1H), 7,41 (ддд, J= 2,68, 7,72, 9,77 Гц, 1H), 6,98-7,28 (т, J=75,00 Гц, 1H), 7,24-7,32 (м, 1H), 7,18-7,24 (м, 1H), 6,73 (с, 2H), 5,72 (с, 1H), 3,42-3,56 (м, 1H), 0,89-1,11 (м, 4H); т.пл. 198-200°C; MS m/z 445,5 [M+H] ⁺
84	[3-(4-амино-6-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-2-ил)-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]метанол ¹ H ЯМР (500 МГц, метанол- ⁴ Д) δ м.д. 9,36-9,77 (м, 1H), 7,90-7,97 (м, 2H), 7,59-7,69 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 2H), 7.-7,45 (м, 1H), 6,55-6,58 (м, 1H), 4,86 (с, 2H); MS m/z 419,1 [M+H] ⁺
100	2-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- ⁶ Д) δ м.д. 10,45 (дд, J=2,84, 5,67 Гц, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,84 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,51 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,51 Гц, 2H), 6,82 (с, 2H), 5,79 (с, 1H), 2,84 (с, 3H); т.пл. 256-258°C; MS m/z 404,3 [M+H] ⁺

Пример 6.
2-(6-Фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин (соединение 71)



Стадия 1. Смесь 5-фтор-2-нитроанилина (156,2 мг, 1,00 ммоль), ди-трет-бутил 2-хлор-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (480,0 мг, 0,98 ммоль), 2-дихлоргексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (Xphos) (56,1 мг, 0,1 ммоль), трис-(дибензилиденацетон) дипалладий(0) (53,8 мг, 0,05 ммоль) и фосфата калия (625,0 мг, 2,95 ммоль) в диоксане (2 мл) дегазировали при помощи трех циклов вакуумной откачки и продувки N_2 и затем нагревали до $100^\circ C$ в течение 2 ч. Раствор охлаждали и вливали в воду (10 мл) и эту смесь экстрагировали при помощи этилацетата (15 мл). Экстракт сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество отделяли при помощи колоночной хроматографии (элюируя смесью 1:1 дихлорметан:гексан, затем 1:2 этилацетат:дихлорметан) с получением ди-трет-бутил 2-(5-фтор-2-нитрофениламино)-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (483,0 мг, 81%).

Стадия 2. Находящийся под давлением реакционный сосуд, загруженный ди-трет-бутил 2-(5-фтор-2-нитрофениламино)-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбонатом (483,0 мг), Pd/C (10%, влажный, 48,0 мг) и смесью 1:1 этилацетат:метанол (5 мл), помещали на шейкер Парра. Смесь дегазировали при помощи трех циклов вакуумной откачки и продувки N_2 . Сосуд находился под давлением 40 ф/дюйм² водорода, и его встряхивали в течение 2 ч. Уголь удаляли при помощи фильтрации и растворитель выпаривали с получением ди-трет-бутил 2-(2-амино-5-фторфениламино)-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната. Оставшееся вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС m/z 579,6 (100) $[M+H]^+$, 580,6 (40).

Стадия 3. Смесь ди-трет-бутил 2-(2-амино-5-фторфениламино)-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (365,0 мг, 0,63 ммоль), триэтилортоацетата (306,0 мг, 1,89 ммоль), паратолуолсульфоновой кислоты (5,0 мг, 0,025 ммоль) и этанола (2,0 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения смесь распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся масло растирали в порошок с этиловым эфиром с получением ди-трет-бутил 2-(6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (316,0 мг, 83%). МС m/z 603,6 (100) $[M+H]^+$, 604,6 (40).

Стадия 4. Раствор продукта (316,0 мг, 0,52 ммоль) в дихлорметане (3 мл) обрабатывали при помощи TFA (1 мл) при $0^\circ C$. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Растворитель выпаривали и оставшееся вещество растирали в порошок с этиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (152,0 мг, 73%). Т.пл. $253-255^\circ C$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 9,72 (с, 1H), 8,00 (д, $J=8,51$ Гц, 2H), 7,52-7,69 (м, 3H), 7,45 (дд, $J=1,89, 9,14$ Гц, 1H), 7,01-7,24 (м, 3H), 6,20 (с, 1H), 2,66 (с, 3H);

МС m/z 403,3 (100) $[M+H]^+$.

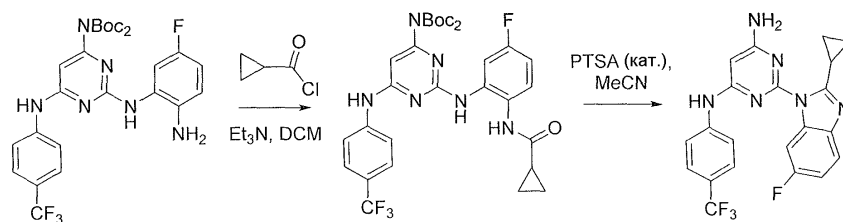
Дополнительные соединения формулы (I) или их форма, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с процедурой примера 6 с использованием подходящих исходных веществ, реагентов и условий реакции.

Соединение	Название и данные
93	2-(6-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,76 (с, 1H), 8,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,02 (шир.с, 2H), 5,90 (с, 1H), 2,83 (с, 3H); MS m/z 419,8 [M+H] ⁺
72	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,25 (с, 1H), 7,99 (дд, J=2,21, 10,09 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=5,04, 8,83 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,00-7,30 (т, J=75,00 Гц, 1H), 7,12-7,19 (м, 2H), 7,07 (дт, J=2,36, 9,06 Гц, 1H), 6,84 (шир.с, 2H), 5,74 (с, 1H), 2,80 (с, 3H); т.пл. 168-170°C; MS m/z 401,5 [M+H] ⁺
76	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-J ₆) δ м.д. 9,47 (с, 1H), 7,96 (д, J=9,14 Гц, 1H), 7,66 (д, J=12,93 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=5,04, 8,20 Гц, 1H), 7,00-7,28 (т, J=70,00 Гц, 1H), 7,27-7,39 (м, 1H), 7,23 (д, J=8,51 Гц, 1H), 7,08 (т, J=8,20 Гц, 1H), 6,94 (шир.с, 2H), 5,80 (с, 1H), 2,50 (шир.с, 3H); т.пл. 182-183°C; MS m/z 419,4 [M+H] ⁺
77	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,47 (шир.с, 1H), 7,90 (д, J=9,14 Гц, 1H), 7,50-7,74 (м, 2H), 7,29 (д, J=5,04 Гц, 1H), 7,00-7,28 (т, J=70,00 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,20 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,88 Гц, 1H), 6,93 (шир.с, 2H), 5,80 (с, 1H), 3,27 (м, 2H), 1,28 (т, J=6,62 Гц, 3H); т.пл. 156-158°C; MS m/z 433,5 [M+H] ⁺

81	2-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,64 (с, 1H), 7,89 (дд, J=2,52, 10,09 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,20 Гц, 2H), 7,58-7,66 (м, 3H), 7,05-7,13 (м, 1H), 6,98 (шир.с, 2H), 5,88 (с, 1H), 3,28 (кв, J=7,46 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,57 Гц, 3H); т.пл. 201-203°C; MS m/z 417,2 [M+H] ⁺
96	2-(6-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 9,11 (шир.с, 1H), 8,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=13,9, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 6,57 (шир.с, 2H), 6,07 (с, 1H), 2,87 (с, 3H); MS m/z 437,8 [M+H] ⁺
97	2-(6-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,56 (шир.с, 1H), 8,32 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=6,6, 2,2 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=6,6, 2,2 Гц, 2H), 6,94 (т, J=74,7 Гц, 1H), 6,35 (шир.с, 2H), 5,91 (с, 1H), 2,85 (с, 3H); MS m/z 418,0 [M+H] ⁺
98	2-(5-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,94 (шир.с, 1H), 8,10 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=14,3, 1,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,7, 1,1 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (шир.с, 2H), 5,93 (с, 1H), 2,83 (с, 3H); MS m/z 437,8 [M+H] ⁺
99	2-(5-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,99 (шир.с, 1H), 8,72 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,00-8,03 (м, 2H), 7,65-7,67 (м, 2H), 7,64 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,42 (т, J=75,0 Гц, 1H), 6,79 (шир.с, 2H), 6,38 (с, 1H), 3,32 (с, 3H); MS m/z 417,8 [M+H] ⁺
144	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,25 (с, 1H), 7,84-8,12 (м, 1H), 7,60 (дд, J=5,04, 8,51 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,01-7,31 (т, J=75,00 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,20 Гц, 2H), 7,04-7,13 (м, 1H), 6,84 (шир.с, 2H), 5,76 (с, 1H), 3,28 (кв, J=7,25 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,41 Гц, 3H); т.пл. 166-168°C; MS m/z 415,4 [M+H] ⁺

Пример 7.

2-(2-Циклопропил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин (соединение 82)



Стадия 1. К раствору ди-трет-бутил 2-(2-амино-5-фторфениламино)-6-(4-(трифторметил)-фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (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. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, затем распределяли между дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и упаривали с получением ди-трет-бутил 2-(2-(циклопропанкарбоксамидо)-5-фторфениламино)-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната. Оставшееся твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Смесь неочищенного ди-трет-бутил 2-(2-(циклопропанкарбоксамидо)-5-фторфениламино)-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната, паратолуол-сульфоновой кислоты (7,0 мг, 0,037 ммоль) и ацетонитрила (3 мл) нагревали в микроволновой печи при 180°C в течение 30 мин. Смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество отделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью 1:1 дихлорметан:гексан, затем 1:5 MeOH :50% этилацетат в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (103,0 мг, 65% для двух стадий). Т.пл. 203-206°C.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,49-9,59 (м, 1H), 7,70 (тд, $J=1,00$, 13,24 Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,57$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J=8,57$ Гц, 2H), 7,36-7,42 (м, 1H), 6,91-6,97 (м, 1H), 6,88 (шир.с, 2H), 5,77 (с, 1H), 2,88-3,01 (м, 1H), 0,97-1,05 (м, 2H), 0,86-0,95 (м, 2H);

MS m/z 429,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 430,2 (20).

Дополнительные соединения формулы (I) или их форма, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с процедурой примера 7 с использованием подходящих исходных веществ, реагентов и условий реакции.

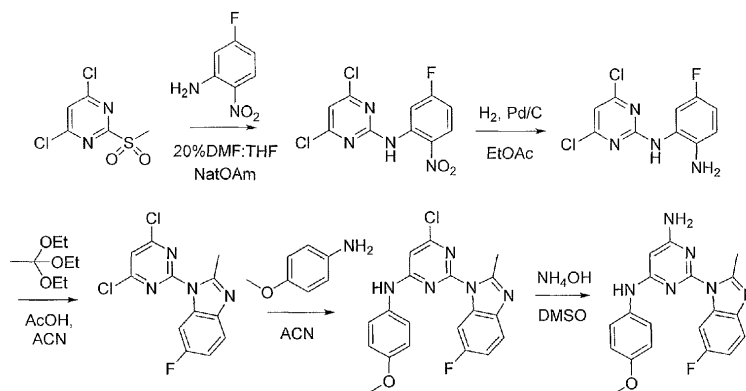
Соединение	Название и данные
78	2-(2-циклопропил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,53 (с, 1H), 7,70-7,95 (м, 2H), 7,52 (дд, $J=5,04$, 8,83 Гц, 1H), 7,28 (д, $J=2,52$ Гц, 1H), 6,98-7,26 (т, $J=70,00$ Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,03-7,09 (м, 1H), 6,98 (шир.с, 2H), 5,82 (с, 1H), 3,07 (м, 1H), 1,10-1,15 (м, 2H), 1,01-1,08 (м, 2H); Т.пл. 186-188°C; MS m/z 445,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

83	2-(2-циклопропил-5-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-J_6) δ м.д. 9,69 (с, 1H), 7,96 (д, $\text{J}=5,04$, 8,83 Гц, 1H), 7,79 (д, $\text{J}=8,51$ Гц, 2H), 7,61 (д, $\text{J}=8,51$ Гц, 2H), 7,34 (дд, $\text{J}=2,52$, 9,46 Гц, 1H), 6,93-7,09 (м, 3H), 5,78-5,93 (м, 1H), 3,02 (с, 1H), 1,13-1,19 (м, 2H), 1,04-1,08 (м, 2H); MS m/z 429,2 [M+H]$^+$
143	2-(2-циклопропил-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,30 (с, 1H), 7,83-7,90 (м, 1H), 7,54 (д, $\text{J}=8,83$ Гц, 3H), 7,00-7,30 (т, $\text{J}=75,00$ Гц, 1H), 7,11-7,18 (м, 2H), 7,02-7,10 (м, 1H), 6,83-6,92 (м, 2H), 5,78 (с, 1H), 3,08-3,20 (м, 1H), 1,09-1,14 (м, 2H), 0,99-1,07 (м, 2H); т.пл. 175-177°C; MS m/z 427,2 [M+H]$^+$
145	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-[2-(дифторметил)-6-фтор-1H-бензимидазол-1-ил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,32 (с, 1H), 8,36 (дд, $\text{J}=1,89$, 10,09 Гц, 1H), 7,95-8,16 (т, $\text{J}=52,5$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $\text{J}=5,04$, 8,83 Гц, 1H), 7,44 (д, $\text{J}=8,83$ Гц, 2H), 7,04-7,34 (т, $\text{J}=75,00$ Гц, 1H), 7,27 (дт, $\text{J}=2,36$, 9,06 Гц, 1H), 7,20 (д, $\text{J}=8,83$ Гц, 2H), 6,98 (шир.с, 2H), 5,76 (с, 1H); т.пл. 114-115°C; MS m/z 437,4 [M+H]$^+$
149	2-(2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,70 (с, 1H), 7,92-7,97 (м, 1H), 7,81 (д, $\text{J}=8,51$ Гц, 2H), 7,60 (д, $\text{J}=8,51$ Гц, 2H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,19 (ддд, $\text{J}=1,58$, 5,04, 7,25 Гц, 2H), 7,00 (шир.с, 2H), 5,90 (с, 1H), 2,94-3,03 (м, 1H), 1,15 (м, 2H), 1,05 (м, 2H); т.пл. 199-201°C; MS m/z 411,3 [M+H]$^+$

150	2-[2-(метоксиметил)-1H-бензимидазол-1-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,66 (с, 1H), 8,09-8,20 (м, 1H), 7,73 (д, J=8,51 Гц, 2H), 7,67-7,71 (м, 1H), 7,63 (д, J=8,51 Гц, 2H), 7,26-7,31 (м, 2H), 6,97 (шир.с, 2H), 5,87 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,25 (с, 3H); т.пл. 212-213°C; MS m/z 415,4 [M+H] ⁺
151	2-[2-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-1-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,69 (с, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,74 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,59 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,17-7,25 (м, 2H), 6,95 (с, 2H), 5,90 (с, 1H), 3,96-4,08 (м, 1H), 1,29 (д, J=6,94 Гц, 6H); т.пл. 216-218°C; MS m/z 413,4 [M+H] ⁺
152	2-[2-(дифторметил)-1H-бензимидазол-1-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,71 (с, 1H), 8,36-8,52 (м, 1H), 7,89-8,11 (т, J=55,00 Гц, 1H), 7,80-7,87 (м, 1H), 7,68 (м, 4H), 7,35-7,48 (м, 2H), 6,92-7,20 (м, 2H), 5,91 (с, 1H); т.пл. 187-188°C; MS m/z 421,4 [M+H] ⁺

Пример 8.

2-(6-Фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамин (соединение 265)



Стадия 1. В смесь 5-фтор-2-нитроанилина (8,16 г, 35,93 ммоль), 4,6-дихлор-2-(метилсульфонил)пиримидина (5,06 г, 32,67 ммоль), THF (50 мл) и DMF (12 мл) добавляли трет-пентоксид натрия (2,5 М раствор в THF, 28,6 мл, 71,5 ммоль) по каплям при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем добавляли смесь лед/вода (300 мл) с образованием осадка. Твердое вещество собирали при помощи фильтрации, затем промывали водой и гексаном с получением 4,6-дихлор-N-(5-фтор-2-нитрофенил)пиримидин-2-амин (9,32 г, 95%).

Стадия 2. Колбу объемом 250 мл, загруженную 4,6-дихлор-N-(5-фтор-2-нитрофенил)пиримидин-2-амином (6,35 г, 21,03 ммоль), Pd/C (10%, wet, 635,0 мг) и этилацетатом (50 мл), дегазировали при помощи трех циклов вакуумной откачки и продувки N₂ и затем заполняли водородом из баллона. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Уголь удаляли при помощи фильтрации и растворитель выпаривали. Оставшееся вещество промывали гексаном с получением N¹-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-5-фторбензол-1,2-диамина в виде белого твердого вещества (5,55 г, 97%).

Стадия 3. Смесь N¹-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-5-фторбензол-1,2-диамина (2,57 г, 9,47 ммоль), триэтилортоацетата (6,06 г, 37,87 ммоль), уксусной кислоты (6 мл) и ацетонитрила (30 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. К смеси порциями добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ при 0°C, с последующим барботированием смеси. Раствор добавляли в смесь до тех пор, пока не прекращалось образование пузырьков. Продукт затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество промывали гексаном с получением 1-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазола в виде коричневатого твердого вещества (2,41 г, 86%).

Стадия 4. Смесь 1-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-6-фтор-2-метил-1Н-бензо[d]имидазола (150,0 мг, 0,51 ммоль), 4-метоксианилина (125,0 мг, 1,01 ммоль) и ацетонитрила (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения в смесь добавляли этиловый эфир с образованием 6-хлор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4-амин в виде осадка, который выделяли при помощи фильтрации.

Стадия 5. К 6-хлор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4-амину добавляли ДМСО (2 мл) и NH₄OH (27%, 0,1 мл). Реакционную смесь накрывали крышкой, помещали в микроволновую печь и нагревали при 170°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали водой (2×20 мл) и насыщенным соевым раствором, затем сушили над MgSO₄ и фильтровали через слой силикагеля (10 г). Растворитель выпаривали и оставшееся вещество обрабатывали дихлорметаном с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (161,0 мг, 88%). Т.пл. 193-195°C.

¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,74 (с, 1H), 8,11 (дд, J=2,52,10,40 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=5,20, 8,67 Гц, 1H), 7,34-7,43 (д, J=9,14 Гц, 2H), 7,01 (д, J=2,84 Гц, 1H), 6,94 (д, J=9, 14 Гц, 2H), 6,49 (шир.с, 2H), 5,76 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,84 (с, 3H);

MS m/z 365,0 (100) [M+H]⁺.

Дополнительные соединения формулы (I) или их форма, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с процедурой примера 8 с использованием подходящих исходных веществ, реагентов и условий реакции.

Соединение	Название и данные
52	2-{[6-{[4-(дифторметокси)фенил]амино}-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}этанол ¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,17 (1H, дд, J=7,2, 1,5 Гц), 7,59 (1H, дд, J=7,2, 1,5 Гц), 7,51 (2H, д, J=9 Гц), 7,28 (1H, м), 7,13 (2H, д, J=9 Гц), 6,78 (1H, т, J=7,5 Гц), 5,81 (1H, с), 3,75 (2H, т, J=6 Гц), 3,53 (2H, шир.), 2,89 (3H, с); MS m/z 427,1 [M+H] ⁺

57	2-{[2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-6-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-ил]амино}этанол ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,13 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,71 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,6 (1H, дд, J=9, 1 Гц), 7,56 (2H, д, J=9 Гц), 7,27 (1H, м), 7,13 (2H, д, J=9 Гц), 5,91 (1H, с), 3,76 (2H, т, J=6 Гц), 3,55 (2H, шир.), 2,89 (3H, с); MS m/z 429,2 [M+H]⁺
58	N⁴-(2-метоксиэтил)-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N⁶-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ м.д. 8,15 (1H, д, J=8 Гц), 7,67 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,59 (1H, д, J=8 Гц), 7,53 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,26 (1H, м), 5,87 (1H, с), 3,58 (4H, шир.), 3,38 (3H, с), 2,87 (3H, с); MS m/z 443,1 [M+H]⁺
59	N⁴-[4-(дифторметокси)фенил]-N⁶-(2-метоксиэтил)-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,06 (1H, д, J=7 Гц), 7,47 (1H, м), 7,38 (2H, д, J=9 Гц), 7,15 (1H, м), 7,00 (2H, д, J=9 Гц), 5,68 (1H, с), 3,28 (3H, с), 2,76 (3H, с); MS m/z 441,1 [M+H]⁺
63	2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,13 (1H, м), 7,73 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,61 (1H, м), 7,58 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,29 (2H, м), 5,95 (1H, с), 2,89 (3H, с); MS m/z 385,1 [M+H]⁺
64	2-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,19 (1H, дд, J=11, 7,5 Гц), 7,67 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,6 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,43 (1H, дд, J=11, 7,5 Гц), 5,93 (1H, с), 2,9 (3H, с); MS m/z 421,1 [M+H]⁺

73	2-(2-метил-1Н-имидазо[4,5-<i>b</i>]пиридин-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ м.д. 8,61 (1H, дд, J=8, 1,5 Гц), 8,39 (1H, д, J=4 Гц), 7,65 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,57 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,28 (1H, дд, J=8, 4 Гц), 5,91 (1H, с), 2,97 (3H, с); MS m/z 386,2 [M+H]⁺
74	2-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ м.д. 8,04 (1H, дд, J=11, 7,5 Гц), 7,54 (1H, дд, J=13,5, 1,5 Гц), 7,44 (1H, т, J=8,5 Гц), 7,32 (1H, дд, J=11, 7,5 Гц), 7,24 (1H, дд, J=13,5, 1,5 Гц), 5,81 (1H, с), 2,78 (3H, с); MS m/z 439,1 [M+H]⁺
79	N-[4-(трифторметил)фенил]-2-(2,5,6-триметил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ м.д. 9,63 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77 (д(AB), J=8,8 Гц, 2H), 7,63 (д(AB), J=7,9 Гц, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,92 (шир.с, 2H), 5,85 (с, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,26 (с, 3H); MS m/z 413,0 [M+H]⁺
80	N-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ м.д. 9,90 (с, 1H), 8,05-8,10 (м, 1H), 7,89 (д, J=14,2 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,57-7,62 (м, 1H), 7,41 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20-7,28 (м, 2H), 7,05 (шир.с, 1H), 5,91 (с, 1H), 2,82 (с, 3H); MS m/z 403,1 [M+H]⁺
85	2-(6-бром-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ м.д. 9,68 (с, 1H), 8,31 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,73 (д(AB), J=8,2 Гц, 2H), 7,65 (д(AB), J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 6,97-7,07 (м, 2H), 5,87 (с, 1H), 2,83 (с, 3H); MS m/z 463,0 [M+H]⁺

86	2-(2,6-диметил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,63 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74 (д(AB), J=8,5 Гц, 2H), 7,61 (д(AB), J=8,5 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 6,93 (шир.с, 2H), 5,84 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,34 (с, 3H); MS m/z 339,0 [M+H]⁺
87	2-(6-этил-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,68 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,77 (д(AB), J=8,5 Гц, 2H), 7,61 (д(AB), J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 6,95 (шир.с, 2H), 5,86 (с, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,64 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,15 (т, J=7,6 Гц, 3H); MS m/z 413,0 [M+H]⁺
88	2-(4,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,68 (с, 1H), 7,85 (дд, J=9,6, 2,0 Гц, 1H), 7,68-7,73 (д(AB), J=8,5 Гц, 2H), 7,61-7,68 (д(AB), J=8,8 Гц, 2H), 7,14 (тд, J=10,4, 2,2 Гц, 1H), 7,04 (шир.с, 2H), 5,89 (с, 1H), 2,83 (с, 3H); MS m/z 421 [M+H]⁺
89	2-(4,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,92 (с, 1H), 7,80-7,84 (м, J=9,5, 2,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=14,0, 1,1 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,4, 2,2 Гц, 1H), 7,11-7,16 (м, 2H), 5,91 (с, 1H); MS m/z 439 [M+H]⁺

90	2-{[2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-6-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-4-ил]амино}этанол ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,69 (шир.с, 1Н), 7,83 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,70 (д(AB), J=7,9 Гц, 2Н), 7,64 (д(AB), J=8,8 Гц, 2Н), 7,15 (тд, J=10,3, 2,4 Гц, 1Н), 5,96 (шир.с, 1Н), 4,83 (шир.с, 1Н), 3,59 (кв, J=5,7 Гц, 2Н), 3,38-3,51 (м, 2Н), 2,85 (с, 3Н); MS m/z 465,0 [M+H]⁺
91	2-(6-этенил-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,68 (с, 1Н), 8,17 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,54 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,39 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1Н), 6,98 (шир.с, 1Н), 6,75 (дд, J=17,7, 11,0 Гц, 1Н), 5,87 (с, 1Н), 5,64 (дд, J=17,7, 0,6 Гц, 1Н), 5,13 (дд, J=11,0, 0,9 Гц, 1Н), 2,82 (с, 1Н); MS m/z 399 [M+H]⁺
92	2-(2-циклопропил-6-фтор-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹Н ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,37 (1Н, дд, J=9, 3 Гц), 8,3 (1Н, м), 7,72 (2Н, д, J=8,5 Гц), 7,6 (2Н, д, J=8,5 Гц), 5,96 (1Н, с), 1,33 (2Н, м), 1,19 (2Н, м); MS m/z 430,1 [M+H]⁺
94	2-(6-фтор-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹Н ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,52 (1Н, дд, J=9, 3 Гц), 8,33 (1Н, дд, м), 7,65 (2Н, д, J=9 Гц), 7,60 (2Н, д, J=9 Гц), 5,95 (1Н, с), 3,00 (3Н, с); MS m/z 404,2 [M+H]⁺

101	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,19 (1H, дд, J=11, 7,5 Гц), 7,53 (1H, дд, J=13, 2,5 Гц), 7,44 (1H, дд, J=10, 7,5 Гц), 7,23 (2H, м), 5,86 (1H, с), 2,89 (3H, с); MS m/z 437,1 [M+H]⁺
102	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ м.д. 8,18 (1H, дд, J=11,5, 7,5 Гц), 7,44 (2H, д, J=9 Гц), 7,40 (1H, дд, J=11,5, 7,5 Гц), 7,14 (2H, д, 9 Гц), 6,77 (1H, т, J=75 Гц), 5,79 (1H, с), 2,87 (1H, с); MS m/z 419,1 [M+H]⁺
103	2-(2-циклопропил-6-фтор-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,38 (1H, дд, J=9, 3 Гц), 8,29 (1H, м), 7,5 (2H, д, J=9 Гц), 7,14 (2H, д, J=7 Гц), 6,78 (1H, т, J=75 Гц), 3,4 (1H, м), 1,3 (2H, м), 1,17 (2H, м); MS m/z 428,1 [M+H]⁺
104	2-(6-хлор-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,77 (д, J=2,21 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,21 Гц, 1H), 7,60 (д, J=6,94 Гц, 4H), 5,91 (с, 1H) 3,05 (с, 3H); MS m/z 420,1 [M+H]⁺
105	2-(6-хлор-2-этил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,66 (д, J=2,52 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,21 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=19,50, 9,50 Гц, 4H), 5,92 (с, 1H), 3,48 (кв, J=7,60 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,41 Гц, 3H); MS m/z 434,1 [M+H]⁺

146	2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(метилсульфанил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,45-8,50 (1H, c) 8,25-8,30 (1H, м) 7,55-7,59 (1H, м) 7,50 (2H, c) 7,32 (2H, c) 7,17-7,25 (2H, м) 6,24-6,33 (2H, м) 5,92 (1H, c) 2,51 (3H, c) 2,07 (3H, c); MS m/z 363,2 [M+H]⁺
147	2-[2-(1-метилциклопропил)-1Н-бензимидазол-1-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,72-8,80 (1H, c) 7,66-7,76 (3H, м) 7,46 (3H, д, J=0,63 Гц) 7,08 (2H, c) 6,18-6,28 (2H, м) 5,97 (1H, c) 1,30 (3H, c) 1,10 (2H, c) 0,61 (2H, д, J=2,21 Гц); MS m/z 425,2 [M+H]⁺
148	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-[2-(1-метилциклопропил)-1Н-бензимидазол-1-ил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,49 (1H, c) 8,16-8,20 (1H, м) 7,55-7,60 (3H, м) 7,15-7,23 (4H, м) 6,94 (1H, т, J=75,00 Гц) 6,27 (2H, шир.с) 5,92 (1H, c) 3,32 (2H, кв, J=7,57 Гц) 1,34 (3H, т, J=6,90 Гц); MS m/z 423,3 [M+H]⁺
153	2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,66 (с, 1H), 7,96-8,10 (м, 1H), 7,73 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,58-7,64 (м, 3H), 7,18-7,26 (м, 2H), 6,96 (шир.с, 2H), 5,88 (с, 1H), 3,22-3,29 (м, 2H), 1,29 (т, J=7,41 Гц, 3H); т.пл. 183-185 ; MS m/z 415,4 (100) [M+H]⁺, 416,4 (30)
156	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,49 (1H, c) 8,16-8,20 (1H, м) 7,55-7,60 (3H, м) 7,15-7,23 (4H, м) 6,94 (1H, т, J=75,00 Гц) 6,27 (2H, шир.с) 5,92 (1H, c) 3,32 (2H, кв, J=7,57 Гц) 1,34 (3H, т, J=6,90 Гц); MS m/z 397,2 [M+H]⁺

157	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,71 (1H, c) 8,13-8,18 (1H, м) 7,68-7,75 (1H, м) 7,57-7,62 (1H, м) 7,26-7,35 (2H, м) 7,16-7,25 (2H, м) 6,94 (1H, т, J=73,80 Гц) 6,36 (2H, c) 5,98 (1H, c) 3,33 (2H, кв, J=7,60 Гц) 1,35 (3H, т, J=7,90 Гц); MS m/z 415,2 [M+H]⁺
182	2-[2-(метилсульфанил)-1H-бензимидазол-1-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,85 (шир.с, 1H) 8,38 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,51 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,51 Гц, 2H), 7,56 (д, J=7,57 Гц, 1H), 7,23 (тд, J=7,57, 1,26 Гц, 1H), 7,13-7,19 (м, 1H), 6,41 (шир.с, 2H), 6,02 (с, 1H), 2,63 (с, 3 H); MS m/z 418,3 [M+H]⁺
196	2-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,13 (1H, м), 7,58 (1H, м), 7,3-7,25 (4H, м), 7,13 (1H, д, J=8 Гц), 5,81 (1H, c), 2,86 (3H, c), 2,31 (3H, c); MS m/z 331,1 [M+H]⁺
197	N-(4-метоксифенил)-2-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,13 (1H, м), 7,58 (1H, м), 7,33 (2H, д, J=9 Гц), 7,27 (2H, м), 6,94 (2H, д, J=9 Гц), 5,72 (1H, c), 3,81 (3H, c), 2,86 (3H, c); MS m/z 347,1 [M+H]⁺
198	N-[4-(диметиламино)фенил]-2-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,12 (1H, м), 7,58 (1H, м), 7,27 (2H, м), 7,22 (2H, д, J=9 Гц), 6,81 (2H, д, J=9 Гц), 5,67 (1H, c), 2,92 (6H, c), 2,86 (3H, c); MS m/z 360,4 [M+H]⁺

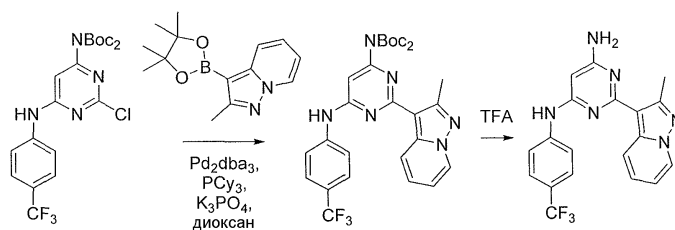
205	N-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9,04 (1H, c), 8,20-8,17 (1H, м), 7,61-7,58 (1H, м), 7,27-7,21 (2H, м), 7,15 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,86 (1H, дд, J=8,2,1,8 Гц), 6,76 (2H, br c), 6,03 (2H, c), 5,72 (1H, c), 2,84 (3H, c); т.пл. 166-167; MS m/z 359,1 [M+H]⁺
206	N-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9,40 (1H, c), 8,13 (1H, дд, J=7,0, 1,2 Гц), 7,71 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,61 (1H, дд, J=7,0, 1,2 Гц), 7,38 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,28-7,20 (3H, м), 6,88 (2H, br c), 5,79 (1H, c), 2,83 (3H, c); т.пл.: 141-142; MS m/z 397,1 [M+H]⁺
207	N-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9,19 (1H, c), 8,18-8,15 (1H, м), 7,62-7,59 (1H, м), 7,50 (1H, дд, J=13,6, 2,2 Гц), 7,28-7,13 (4H, м), 6,82 (2H, шир.с), 5,76 (1H, c), 3,85 (3H, c), 2,84 (3H, c); т.пл.: 233-234; MS m/z 365,2 [M+H]⁺
208	N-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9,10 (1H, c), 8,24 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,14 (1H, дд, J=8,4, 1,2 Гц), 7,84 (1H, дд, J=8,8, 2,7 Гц), 7,59 (1H, дд, J=8,4, 1,5 Гц), 7,27-7,20 (2H, м), 6,85 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,80 (2H, шир.с), 5,69 (1H, c), 3,87 (3H, c), 2,80 (3H, c); т.пл.: 11,8-119; MS m/z 348,2 [M+H]⁺

209	N-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,11 (1Н, м), 7,58 (1Н, м), 7,45 (2Н, д, $J=9$ Гц), 7,28-7,23 (4Н, м), 5,83 (1Н, с), 2,85 (3Н, с); MS m/z 351,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$
210	4-{[6-амино-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}бензонитрил ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,1 (1Н, м), 7,75 (2Н, д, $J=9$ Гц), 7,61 (3Н, м), 7,28 (2Н, м), 5,95 (1Н, с), 2,88 (3Н, с); MS m/z 342,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
211	2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-нитрофенил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-J_4) δ м.д. 8,16 (2Н, м), 8,12 (1Н, м), 7,79 (2Н, м), 7,62 (1Н, м), 7,29 (2Н, м), 5,99 (1Н, с), 2,90 (3Н, с); MS m/z 362,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
212	N-(4-бромфенил)-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,11 (1Н, м), 7,59 (1Н, м), 7,42 (4Н, м), 7,27 (2Н, м), 5,84 (1Н, с), 2,86 (3Н, с); MS m/z 397,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
221	2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,11 (1Н, м), 7,57 (1Н, м), 7,54 (2Н, д, 9 Гц), 7,24 (2Н, м), 7,19 (2Н, д, $J=9$ Гц), 5,84 (1Н, с), 2,85 (3Н, с); MS m/z 401,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
234	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ м.д. 8,11 (1Н, м), 7,57 (1Н, м), 7,45 (2Н, д, 7 Гц), 7,25 (2Н, м), 7,09 (2Н, д, $J=9$ Гц), 5,48 (1Н, с), 2,85 (3Н, с); MS m/z 383,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

235	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,10 (1H, м), 7,58-7,54 (2H, м), 7,27-7,14 (4H, м), 5,47 (1H, с), 2,85 (3H, с); MS m/z 401,0 [M+H]⁺
263	N-(4-хлорфенил)-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,59 (с, 1H), 8,05 (дд, J=2,52, 10,40 Гц, 1H), 7,47-7,61 (м, 4H), 7,31-7,42 (м, 2H), 6,92-7,08 (м, 1H), 6,37 (шир.с, 1H), 5,93 (с, 1H), 2,77-2,88 (м, 3H); т.пл.: 183-185; MS m/z 369,0 [M+H]⁺
264	2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,37 (шир.с, 1H), 8,10 (дд, J=2,52, 10,40 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=5,04, 8,83 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,20 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,20 Гц, 2H), 6,94-7,07 (м, 1H), 6,27 (шир.с, 2H), 5,82-5,96 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,32 (с, 3H); т.пл.: 210-212; MS m/z 349,0 [M+H]⁺
266	N-[4-(диметиламино)фенил]-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,11-8,16 (м, 1H), 8,07-8,10 (м, 1H), 7,47-7,56 (м, 1H), 7,23 (д, J=9,77 Гц, 2H), 6,94-7,05 (м, 1H), 6,79 (д, J=8,83 Гц, 2H), 6,09-6,25 (шир.с, 2H), 5,67 (с, 1H), 2,94 (с, 6H), 2,85 (с, 3H); т.пл.: 122-125; MS m/z 378,0 [M+H]⁺
267	N-(4-хлор-3-фторфенил)-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,80 (с, 1H), 8,03 (дд, J=2,52, 10,09 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=2,36, 11,82 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=5,04, 8,51 Гц, 1H), 7,44 (т, J=8,67 Гц, 1H), 7,27-7,37 (м, 1H), 6,95-7,09 (м, 1H), 6,46 (шир.с, 2H), 5,99 (с, 1H), 2,85 (с, 3H); т.пл.: 225-227; MS m/z 387,0 [M+H]⁺
268	2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(3-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,37-8,52 (м, 1H), 8,14 (дд, J=2,68, 10,25 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=5,20, 8,67 Гц, 1H), 7,40 (шир.с, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 7,00-7,11 (м, 1H), 6,94 (д, J=6,62 Гц, 1H), 6,27-6,40 (с, 2H), 5,91-6,06 (с, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,34 (с, 3H); т.пл.: 203-205; MS m/z 349,0 [M+H]⁺
269	N-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,62 (с, 1H), 8,04 (дд, J=2,52, 10,40 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,89 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=5,04, 8,83 Гц, 1H), 7,21-7,29 (м, 2H), 6,97-7,05 (м, 1H), 6,38 (шир.с, 2H), 5,91 (с, 1H), 2,83 (с, 3H); т.пл.: 212-215; MS m/z 415,0 [M+H]⁺

Пример 9.

2-(2-Метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин (соединение 154)



Смесь 2-метил-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (53 мг, 0,205 ммоль), ди-трет-бутил 2-хлор-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-илиминодикарбоната (110 мг, 0,225 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (18 мг, 0,02 ммоль), трициклогексилфосфина (14 мг, 0,051 ммоль) и фосфата калия (87,0 мг, 0,41 ммоль) в диоксане (3,5 мл) и воде (0,1 мл) дегазировали при помощи продувания аргоном и затем нагревали при 85°C в течение 3 ч. Раствор охлаждали и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 3,3-диметилбутаноил(2-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)фениламино)пиримидин-4-ил)карбамата (25 мг, 21%) в виде прозрачного масла, которое растворяли в дихлорметане (1 мл) и обрабатывали при помощи TFA (0,1 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель концентрировали и оставшееся вещество распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество растирали в порошок с этиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (8 мг, 50%).

¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,42 (шир.с, 1H), 8,37 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,13 (ддд, J=8,4, 7,3, 0,8 Гц, 1H), 6,77 (тд, J=6,6, 1,6 Гц, 1H), 5,82 (шир.с, 2H), 5,77 (с, 1H), 2,66 (с, 3H);

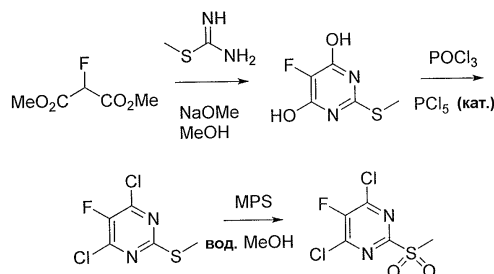
MS m/z 385,3 [M+H]⁺.

Дополнительные соединения формулы (I) или их форма, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с процедурой примера 9 с использованием подходящих исходных веществ, реагентов и условий реакции.

Соединение	Название и данные
70	N-[4-(трифторметил)фенил]-2-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,54 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,48 (2H, д, J=8,7 Гц), 5,86 (1H, с), 5,60 (2H, шир.), 3,73 (3H, с), 2,53 (3H, с), 2,50 (3H, с); т.пл. 270-271°C; MS m/z 363,0 [M+H] ⁺

Пример 10.

5-Фтор-2-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамин (соединение 179)

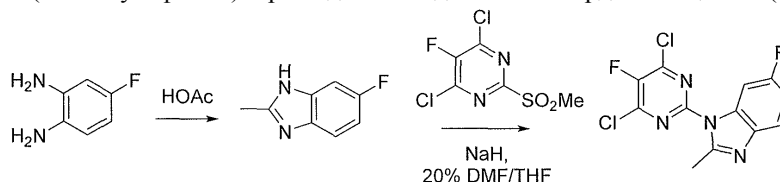


Стадия 1. К раствору соли метилкарбамимидотиоат-(H₂SO₄)_{1/2} (45,90 г, 0,33 моль) и диметил 2-фтормалоната (45,03 г, 0,30 моль) в MeOH (450 мл) при 0°C медленно добавляли метоксид натрия (4,37 М раствор в MeOH, 226 мл, 0,99 моль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученную суспензию разбавляли водой (50 мл) и подкисляли до приблизительно pH 2 с использованием бн. раствора HCl. Полученный осадок собирали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением 5-фтор-2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола (46,85 г, 88%).

К раствору 5-фтор-2-(метилтио)пиримидин-4,6-диола (13,2 г, 74,9 ммоль) в POCl₃ (60 мл) добавляли

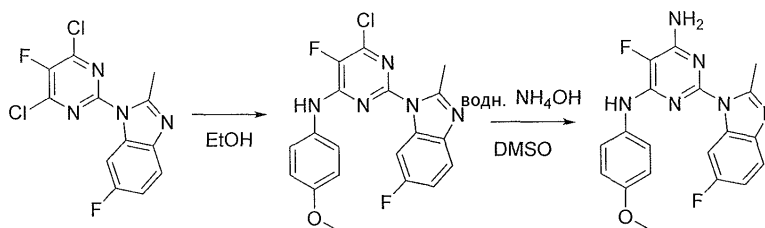
каталитическое количество PCl_5 (60 мг). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. В смесь осторожно добавляли ледяную воду (150 мл). Полученный осадок удаляли при помощи фильтрации, промывали водой, затем сушили в атмосфере азота с получением 4,6-дихлор-5-фтор-2-(метилтио)пиримидина (13,5 г, 85%).

К раствору 4,6-дихлор-5-фтор-2-(метилтио)пиримидина (12,4 г, 58,8 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли пероксимоносульфат калия ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) (108,7 г, 176,4 ммоль) и воду (70 мл). Смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Соль удаляли при помощи фильтрации, затем промывали при помощи MeOH до тех пор, пока больше никакого продукта не наблюдалось. Объединенную органическую смесь концентрировали, затем в смесь добавляли ледяную воду с получением осадка, который фильтровали и промывали водой. Твердое вещество сушили в атмосфере азота с получением 4,6-дихлор-5-фтор-2-(метилсульфонил)пиримидина в виде белого твердого вещества (14,6 г, 99%).



Стадия 2. Раствор 4-фторбензол-1,2-диамина (3,78 г, 30 ммоль) в уксусной кислоте (10,0 мл) нагревали в микроволновой печи в течение 1 ч при 180°C . Смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали в порошок с диэтиловым эфиром с получением 6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазола в виде коричневатого твердого вещества (4,31 г, 88%).

К раствору 6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазола (2,31 г, 15,4 ммоль) в THF (50 мл) и DMF (10 мл) при -78°C добавляли 60% NaH (648 мг, 16,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение приблизительно 10 мин при комнатной температуре. В смесь при -78°C добавляли 4,6-дихлор-5-фтор-2-(метилсульфонил)пиримидин (3,74 г, 15,3 ммоль) одной порцией, затем смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили при 1 М раствором HCl (18 мл) и неочищенную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (200 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи колоночной хроматографии (5~30% EtOAc/гексан) с получением 1-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазола в виде белого твердого вещества (1,83 г, 38%).



Стадия 3. Смесь 1-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]-имидазола (63 мг, 0,2 ммоль) и 4-метоксианилина (49 мг, 0,4 ммоль) в EtOH (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при 60°C . Осадок получали путем добавления воды (10 мл). Продукт (6-хлор-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4-амин) удаляли при помощи фильтрации и несколько раз промывали водой. Полученный неочищенный 6-хлор-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4-амин использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К неочищенному продукту в DMSO (5 мл) добавляли 14 М водный раствор NH_4OH (3 мл). Суспендированную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C до тех пор, пока все исходные вещества не были израсходованы. После охлаждения до комнатной температуры в смесь добавляли воду (10 мл) с образованием осадка. Осадок выделяли при помощи фильтрации и несколько раз промывали водой. Полученный продукт сушили в атмосфере азота с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (72 мг, 94%).

^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ м.д. 8,30 (1H, шир.с), 7,94 (1H, дд, $J=9,93$, 2,36 Гц), 7,48-7,56 (3H, м), 6,93-7,05 (3H, м), 6,48 (2H, шир.с), 3,83 (3H, с), 2,75 (3H, с);

MS m/z 383,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Дополнительные соединения формулы (I) или их форма, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с процедурой примера 10 с использованием подходящих исходных веществ, реагентов и условий реакции.

Соединение	Название и данные
95	5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,60 (1H, с) 8,02 (1H, дд, J=7,25, 2,21 Гц) 7,86 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,65 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,56-7,60 (1H, м) 7,29 (2H, с) 7,17-7,26 (2H, м) 2,75 (3H, с); MS m/z 403,2 [M+H] ⁺
106	N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,39 (1H, с) 7,97 (1H, д, J=7,88 Гц) 7,59-7,64 (2H, м) 7,42 (1H, д, J=7,25 Гц) 7,01-7,11 (4H, м) 6,83 (1H, т, J=74,56 Гц) 6,40 (2H, шир.с) 2,63 (3H, с); MS m/z 401,1 [M+H] ⁺
107	2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,69 (1H, шир.с) 7,91 (1H, д, J=7,88 Гц) 7,85 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,53 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,47 (1H, д, J=6,94 Гц) 7,02-7,13 (2H, м) 6,54 (2H, шир.с) 3,14 (2H, кв, J=7,36 Гц) 1,20 (3H, т); MS m/z 417,1 [M+H] ⁺
108	5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,85 (1H, шир.с) 8,13 (1H, дд, J=9,46, 5,04 Гц) 7,98 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,71 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,31 (1H, дд, J=9,62, 2,36 Гц) 6,96-7,04 (1H, м) 6,72 (2H, шир.с) 2,82 (3H, с); MS m/z 421,1 [M+H] ⁺

109	5-фтор-2- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) -N- [4- (трифторметил) фенил] пиримидин-4, 6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,85 (1H, шир.с) 7,89-8,00 (3H, м) 7,71 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,56 (1H, дд, J=8,83, 5,04 Гц) 7,02-7,08 (1H, м) 6,76 (2H, шир.с) 2,82 (3H, с); MS m/z 421,1 [M+H]⁺
110	N- [4- (дифторметокси) фенил] -5-фтор-2- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,01 (1H, дд, J=10,40, 2,21 Гц) 7,81 (1H, шир.с) 7,68-7,72 (2H, м) 7,65 (1H, дд, J=8,83, 5,04 Гц) 7,26-7,31 (2H, м) 7,12-7,18 (1H, м) 6,87 (1H, т, J=74,56 Гц) 5,87 (2H, шир.с) 2,87 (3H, с); MS m/z 419,1 [M+H]⁺
111	N- [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] -5-фтор-2- (6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,73 (1H, с) 7,93 (1H, дд, J=9,93, 2,36 Гц) 7,80 (1H, дд, J=12,93, 2,52 Гц) 7,51-7,59 (2H, м) 7,36 (1H, т, J=8,99 Гц) 7,01-7,08 (1H, м) 6,98 (1H, т, J=73,77 Гц) 6,71 (2H, шир.с) 2,81 (3H, с); MS m/z 437,1 [M+H]⁺
112	N- [4- (дифторметокси) -3-фторфенил] -5-фтор-2- (5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,19 (1H, дд, J=9,46, 5,04 Гц) 7,94 (1H, шир.с) 7,79 (1H, дд, J=12,93, 2,52 Гц) 7,35-7,50 (3H, м) 7,09-7,16 (1H, м) 6,87 (1H, т, J=73,77 Гц) 5,91 (2H, с) 2,90 (3H, с); MS m/z 437,2 [M+H]⁺
113	N- [4- (дифторметокси) фенил] -5-фтор-2- (5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4, 6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,19 (1H, дд, J=9,46, 5,04 Гц) 7,81 (1H, шир.с) 7,67-7,74 (2H, м) 7,42 (1H, дд, J=9,46, 2,84 Гц) 7,25-7,32 (2H, м) 7,07-7,16 (1H, м) 6,88 (1H, т, J=74,56 Гц) 5,84 (2H, с) 2,88 (3H, с); MS m/z 419,1 [M+H]⁺

114	2-(6-хлор-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,91 (1H, с) 8,57-8,58 (1H, м) 8,39 (1H, д, J=2,21 Гц) 7,93 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,75 (2H, д, J=8,51 Гц) 6,83 (2H, шир.с) 2,93 (3H, с); MS m/z 438,3 [M+H]⁺
115	2-(6-хлор-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,47 (1H, шир.с) 8,41 (1H, д, J=2,21 Гц) 8,23 (1H, д, J=2,52 Гц) 7,55 (2H, д, J=8,83 Гц) 7,11 (2H, д, J=9,14 Гц) 6,85 (1H, т, J=74,10 Гц) 6,55 (2H, шир.с) 2,74 (3H, с); MS m/z 436,2 [M+H]⁺
116	2-(6-хлор-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,77 (1H, с) 8,56 (1H, д, J=2,21 Гц) 7,73 (1H, дд, J=12,61, 2,52 Гц) 7,50-7,56 (1H, м) 7,39 (1H, т, J=8,99 Гц) 7,00 (1H, т, J=73,61 Гц) 6,79 (2H, шир.с) 2,91 (3H, с); MS m/z 454,1 [M+H]⁺
117	2-(2-циклопропил-6-фтор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,90 (1H, с) 8,22-8,34 (2H, м) 7,99 (2H, д, J=8,20 Гц) 7,71 (2H, д, J=8,20 Гц) 6,84 (2H, шир.с) 3,20-3,29 (1H, м) 1,26-1,34 (2H, м) 1,06-1,12 (2H, м); MS m/z 448,1 [M+H]⁺

119	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,71 (1H, шир.с) 8,12 (1H, д, J=8,51 Гц) 7,87 (1H, дд, J=13,08, 2,68 Гц) 7,52-7,62 (2H, м) 7,34 (1H, т, J=8,99 Гц) 7,17-7,27 (2H, м) 6,98 (1H, т, J=73,93 Гц) 6,65 (2H, шир.с) 2,81 (3H, с); MS m/z 419,3 [M+H]⁺
120	2-(2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,85 (1H, шир.с) 8,06 (2H, д, J=8,51 Гц) 8,00 (1H, дд, J=7,25, 1,26 Гц) 7,67 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,50-7,56 (1H, м) 7,14-7,25 (2H, м) 6,70 (2H, шир.с) 2,96-3,05 (1H, м) 1,20-1,26 (2H, м) 1,00-1,06 (2H, м); MS m/z 429,2 [M+H]⁺
121	2-(2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,40 (1H, с) 7,86 (1H, дд, J=7,72, 1,73 Гц) 7,63-7,70 (2H, м) 7,36 (1H, д, J=9,14 Гц) 6,98-7,08 (4H, м) 6,64-6,97 (1H, м) 6,41 (2H, с) 2,83-2,91 (1H, м) 1,01-1,07 (2H, м) 0,80-0,87 (2H, м); MS m/z 427,2 [M+H]⁺
122	2-(2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,73 (1H, с) 7,96-8,03 (2H, м) 7,50-7,60 (2H, м) 7,32 (1H, т, J=8,83 Гц) 7,20 (2H, дтд, J=19,70, 7,33, 7,33, 1,26 Гц) 6,80-7,13 (2H, м) 6,66 (2H, с) 2,97-3,05 (1H, м) 1,23 (2H, дд, J=5,04, 2,84 Гц) 1,01-1,08 (2H, м); MS m/z 445,2 [M+H]⁺

123	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,52-8,56 (1H, c) 8,04-8,09 (1H, м) 7,76 (2H, д, J=9,14 Гц) 7,57-7,61 (1H, м) 7,19 (4H, д, J=8,83 Гц) 6,97 (1H, м) 6,49-6,58 (2H, c) 3,25 (2H, д, /-7,57 Гц) 1,29-1,34 (3H, м); MS m/z 415,3 [M+H]⁺
124	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,72 (1H, c) 8,05-8,09 (1H, м) 7,87 (1H, дд, J=12,93, 2,52 Гц) 7,59-7,63 (1H, м) 7,54 (1H, ддд, J=8,91, 2,60, 1,42 Гц) 7,33 (1H, т, J=8,83 Гц) 7,18-7,27 (2H, м) 6,98 (1H, т, J=74,70 Гц) 6,64 (2H, c) 3,28 (2H, кв, J=7,36 Гц) 1,35 (3H, т, J=7,90 Гц); MS m/z 433,3 [M+H]⁺
125	2-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,69-8,75 (1H, м) 7,97-8,04 (1H, м) 7,76-7,83 (2H, м) 7,55-7,61 (2H, м) 7,30-7,37 (1H, м) 6,59-6,69 (2H, м) 2,68 (3H, c); MS m/z 439,2 [M+H]⁺
126	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,72-8,76 (1H, м) 8,12-8,18 (1H, м) 7,74-7,80 (1H, м) 7,45-7,5,5 (2H, м) 7,34-7,40 (1H, м) 6,90-7,05 (1H, м) 6,69-6,78 (2H, м) 2,82 (3H, c); MS m/z 455,2 [M+H]⁺
127	2-(4,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,85-8,90 (1H, м) 7,93-7,99 (2H, м) 7,77-7,82 (1H, м) 7,72 (2H, c) 6,90-6,97 (1H, м) 6,73-6,84 (2H, м) 2,83 (3H, c); MS m/z 439,2 [M+H]⁺

128	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,71-8,79 (1H, м) 7,74-7,82 (2H, м) 7,48-7,55 (1H, м) 7,33-7,40 (1H, м) 6,83-7,15 (3H, м) 6,70-6,79 (2H, м) 2,82 (3H, с); MS m/z 455,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
129	2-(2-этил-4,6-дифтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,89 (1H, с) 7,95 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,66-7,77 (3H, м) 6,90-6,98 (1H, м) 6,79 (2H, шир.с) 3,30 (2H, кв, J=7,57 Гц) 1,34 (3H, т, J=7,41 Гц); MS m/z 453,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
130	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(2-этил-4,6-дифтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,75 (1H, с) 7,72-7,81 (2H, м) 7,51 (1H, ддд, J=8,91, 2,60, 1,42 Гц) 7,35 (1H, т, J=8,83 Гц) 6,81-7,14 (2H, м) 6,74 (2H, шир.с) 3,28 (2H, кв, J=7,25 Гц) 1,34 (3H, т, J=7,41 Гц); MS m/z 469,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
131	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,59 (1H, с) 7,79 (1H, ддд, J=9,85, 2,44, 0,95 Гц) 7,69-7,74 (2H, м) 7,20-7,24 (2H, м) 6,81-7,13 (2H, м) 6,65 (2H, шир.с) 2,78 (3H, с); MS m/z 437,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
132	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-4,6-дифтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,59 (1H, с) 7,75 (1H, ддд, J=9,77, 2,21, 0,95 Гц) 7,68-7,72 (2H, м) 7,18-7,25 (2H, м) 6,81-7,13 (2H, м) 6,65 (2H, с) 3,25 (2H, кв, J=7,57 Гц) 1,28-1,33 (3H, м); MS m/z 451,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

133	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,57 (1H, шир.с) 8,15 (1H, дд, J=1,82, 7,72 Гц) 7,68-7,74 (2H, м) 7,46 (1H, дд, J=10,72, 7,57 Гц) 7,21-7,26 (2H, м) 7,05 (2H, т, J=76,30 Гц) 6,65 (2H, с) 2,78 (3H, с); MS m/z 437,3 [M+H]⁺
134	5-фтор-2-(4-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,87 (1H, шир.с) 7,99 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,92 (1H, д, J=8,20 Гц) 7,69 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,19 (1H, тд, J=8,20, 5,04 Гц) 7,01 (1H, дд, J=10,72, 7,25 Гц) 6,74 (2H, шир.с) 2,83 (3H, с); MS m/z 421,2 [M+H]⁺
135	N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(4-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,57 (1H, с) 7,92 (1H, д, J=9,14 Гц) 7,72-7,78 (2H, м) 6,80-7,24 (5H, м) 6,59 (2H, шир.с) 2,79 (3H, с); MS m/z 418,2 [M+H]⁺
136	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(4-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,74 (1H, с) 7,93 (1H, д, J=7,57 Гц) 7,85 (1H, дд, J=12,93, 2,52 Гц) 7,51-7,57 (1H, м) 7,34 (1H, т, J=8,99 Гц) 6,82-7,23 (3H, м) 6,69 (2H, с) 2,86 (3H, с); MS m/z 437,2 [M+H]⁺
137	5-фтор-2-(2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,88 (1H, шир.с) 8,47 (1H, дд, J=8,04, 1,73 Гц) 8,40-8,44 (1H, м) 7,92-8,00 (2H, м) 7,72 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,18-7,23 (1H, м) 6,70-6,80 (2H, м) 2,90 (3H, с); MS m/z 404,2 [M+H]⁺

138	N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,58 (1H, с) 8,46 (1H, дд, 7=8,20, 1,58 Гц) 8,40 (1H, дд, 7=4,73, 1,58 Гц) 7,70-7,76 (2H, м) 7,21-7,25 (2H, м) 7,15-7,19 (1H, м) 6,99 (2H, с) 6,56-6,66 (2H, м) 2,86 (3H, с); MS m/z 402,2 [M+H]⁺
139	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,75 (1H, шир.с) 8,45-8,50 (1H, м) 8,42 (1H, дд, 7=4,73, 1,58 Гц) 7,80 (1H, дд, J=12,61, 2,52 Гц) 7,53 (1H, дт, 7=9,06, 1,93 Гц) 7,37 (1H, т, 7=8,83 Гц) 7,20 (1H, дд, 7=8,20, 4,73 Гц) 6,83-7,16 (2H, м) 6,72 (2H, шир.с) 2,89 (3H, с); MS m/z 420,2 [M+H]⁺
140	2-(2-циклопропил-4-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,88 (1H, с) 8,05 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,81 (1H, дд, J=8,20, 0,63 Гц) 7,67 (2H, д, 7=8,51 Гц) 7,16 (1H, тд, J=8,12, 4,89 Гц) 6,95-7,02 (1H, м) 6,74 (2H, с) 2,96-3,03 (1H, м) 1,24-1,29 (2H, м) 1,03-1,08 (2H, м); MS m/z 447,2 [M+H]⁺
141	2-(2-циклопропил-4-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,59 (1H, с) 7,77-7,84 (3H, м) 7,16-7,20 (2H, м) 7,12-7,16 (1H, м) 6,81-7,11 (2H, м) 6,61 (2H, с) 3,01 (1H, тт, 7=8,28, 4,97 Гц) 1,20-1,24 (2H, м) 1,03 (2H, д кв, J=8,32, 3,43 Гц); MS m/z 445,2 [M+H]⁺

142	2-(2-циклопропил-4-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,77 (1H, с) 7,99 (1H, дд, J=12,93, 2,52 Гц) 7,83 (1H, дд, 7=8,20, 0,95 Гц) 7,57 (1H, ддд, 7=9,06, 2,60, 1,58 Гц) 7,33 (1H, т, 7=8,99 Гц) 7,18 (1H, тд, J=8,12, 4,89 Гц) 6,83-7,13 (2H, м) 6,72 (2H, с) 3,01 (1H, тт, 7=8,28, 4,97 Гц) 1,23-1,30 (2H, м) 1,08 (2H, д кв, 7=8,32, 3,43 Гц); MS m/z 463,2 [M+H]⁺
155	2-(2-циклопропил-6-фтор-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,62 (1H, с) 8,23-8,32 (2H, м) 7,72-7,78 (2H, м) 7,18-7,24 (2H, м) 6,98 (1H, т, 7=75,30 Гц) 6,71 (2H, шир.с) 3,27 (1H, тт, 7=8,28, 4,97 Гц) 1,25 (2H, дд, 7=4,89, 3,00 Гц) 1,05 (2H, дд, 7=8,20, 3,15 Гц); MS m/z 446,2 [M+H]⁺
158	2-(5-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,82 (1H, д, J=1,58 Гц) 8,11 (1H, д, J=8,20 Гц) 7,92-7,99 (2H, м) 7,69 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,58 (1H, д, J=2,21 Гц) 7,19 (1H, дд, J=8,83, 2,21 Гц) 6,70 (2H, шир.с) 2,82 (3H, с); MS m/z 437,2 [M+H]⁺
159	2-(5-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,42 (1H, с) 7,95-8,00 (1H, м) 7,55-7,62 (2H, м) 7,43 (1H, д, J=1,58 Гц) 7,01-7,10 (3H, м) 6,84 (1H, т, J=75,30 Гц) 6,44 (2H, шир.с) 2,64 (3H, с); MS m/z 435,2 [M+H]⁺

160	2-(6-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,83 (1H, шир.с) 8,19 (1H, д, J=1,58 Гц) 7,94 (2H, д, J=8,20 Гц) 7,70 (3H, д, J=8,51 Гц) 7,55 (1H, д, J=8,51 Гц) 7,21-7,27 (1H, м) 6,72 (2H, шир.с) 2,82 (3H, с); MS m/z 431,2 [M+H]⁺
161	2-(6-хлор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,57 (1H, с) 8,17-8,22 (1H, м) 7,70-7,77 (2H, м) 7,55 (1H, д, J=8,20 Гц) 7,20-7,26 (3H, м) 6,97 (1H, т, J=74,70 Гц) 6,62 (2H, шир.с) 2,80 (3H, с); MS m/z 435,2 [M+H]⁺
162	2-(2-этил-5-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,85 (1H, шир.с) 8,08 (1H, дд, J=8,67, 5,20 Гц) 7,97 (2H, д, J=8,20 Гц) 7,64-7,73 (2H, м) 7,33 (1H, д, J=6,62 Гц) 6,98-7,04 (1H, м) 6,72 (2H, шир.с) 3,29 (2H, кв, J=7,36 Гц) 1,34 (3H, т, J=8,20 Гц); MS m/z 435,3 [M+H]⁺
163	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-5-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,56 (1H, с) 8,09 (1H, дд, J=9,46, 5,04 Гц) 7,69-7,75 (2H, м) 7,31 (1H, дд, J=9,30, 2,68 Гц) 7,18-7,24 (2H, м) 6,81-7,14 (2H, м) 6,57 (2H, шир.с) 3,22-3,29 (2H, м) 1,27-1,34 (3H, м); MS m/z 433,3 [M+H]⁺

164	2-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,85 (1H, c) 7,96 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,89 (1H, дд, J=10,09, 2,52 Гц) 7,70 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,59 (1H, дд, J=8,51, 5,04 Гц) 7,01-7,09 (1H, м) 6,75 (2H, шир.с) 3,29 (2H, кв, J=7,46 Гц) 1,33 (3H, т, J=14,80 Гц); MS m/z 435,3 [M+H]⁺
165	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-6-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,56 (1H, c) 7,90 (1H, дд, J=10,40, 2,52 Гц) 7,68-7,75 (2H, м) 7,56 (1H, дд, J=8,83, 5,04 Гц) 7,18-7,26 (2H, м) 6,81-7,12 (2H, м) 6,61 (2H, шир.с) 3,25 (2H, кв, J=7,46 Гц) 1,26-1,34 (3H, м); MS m/z 433,3 [M+H]⁺
172	5-метил-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,19 (1H, c) 8,14 (1H, дт J=8,20, 0,95 Гц) 7,87 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,64 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,55-7,60 (1H, м) 7,22 (1H, ддд, J=8,04, 7,09, 1,26 Гц) 7,15 (1H, ддд, J=8,28, 7,17, 1,26 Гц) 6,31 (2H, шир.с) 2,80 (3H, c) 2,22 (3H, c); MS m/z 399,2 [M+H]⁺
183	5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ м.д. 8,92 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,34 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 7,81 (1H, дд, J=9,8, 2,5 Гц), 7,75 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,54 (1H, дд, J=8,7, 5 Гц), 7,06 (1H, тд, J=9,2, 2,5 Гц), 2,82 (3H, c); MS m/z 422,3 [M+H]⁺

184	5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил) пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,37 (шир.с, 1H), 7,94 (дд, J=10,4, 2,5 Гц, 1H), 7,50-7,58 (м, 3H), 7,20 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,01 (ддд, J=9,8, 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,52 (шир.с, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,34 (с, 3H); MS m/z 367,2 [M+H]⁺
185	N-(4-хлорфенил)-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,58 (шир.с, 7H), 7,93 (дд, J=10,2, 2,7 Гц, 1H), 7,70-7,76 (м, 2H), 7,54 (дд, J=8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,37-7,42 (м, 2H), 7,03 (ддд, J=9,8, 8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,63 (шир.с, 2H), 2,79 (с, 3H); MS m/z 387,2 [M+H]⁺
189	5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(3-метоксифенил) пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,43 (шир.с, 1H), 7,97 (дд, J=10,1, 2,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,8, 5,0 Гц, 1H), 7,32-7,37 (м, 1H), 7,23-7,31 (м, 2H), 7,03 (ддд, J=9,5, 8,7, 2,8 Гц, 1H), 6,68-6,75 (м, 1H), 6,57 (шир.с, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,81 (с, 3H); MS m/z 383,2 [M+H]⁺
190	N-(3-хлорфенил)-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,63 (шир.с, 1H), 7,96 (дд, J=10,1, 2,5 Гц, 1H), 7,91 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (ддд, J=8,3, 2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,8, 5,0 Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,14 (ддд, J=8,2, 2,2, 0,9 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=9,5, 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,68 (шир.с, 2H), 2,82 (с, 3H); MS m/z 387,2 [M+H]⁺

191	5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 9,21 (шир.с, 1H), 8,49 (дд, J=10,2, 2,7 Гц, 1H), 8,32-8,42 (м, 2H), 8,10 (дд, J=8,7, 5,2 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=9,1, 0,9 Гц, 2H), 7,59 (ддд, J=9,5, 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,21 (шир.с, 2H), 3,34 (с, 3H); MS m/z 437,2 [M+H]⁺
192	4-{[6-амино-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}бензонитрил ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,79 (шир.с, 1H), 7,80-7,86 (м, 2H), 7,78 (дд, J=10,1, 2,5 Гц, 1H), 7,61 (дт, J=8,8, 2,5 Гц, 2H), 7,42 (дд, J=8,8, 5,0 Гц, 1H), 6,91 (ддд, J=9,5, 8,5, 2,6 Гц, 1H), 6,65 (шир.с, 2H), 2,67 (с, 3H); MS m/z 378,2 [M+H]⁺
193	метил 4-{[6-амино-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}бензоат ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,82 (шир.с, 1H), 7,99-8,04 (м, 2H), 7,96 (дд, J=10,1, 2,5 Гц, 1H), 7,85-7,90 (м, 2H), 7,56 (дд, J=8,8, 5,0 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=9,5, 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,73 (шир.с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,83 (с, 3H); MS m/z 411,2 [M+H]⁺
194	5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(3-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,36 (1H, шир.с) 8,19 (1H, д, J=8,51 Гц) 7,64 (1H, с) 7,57 (1H, д, J=7,57 Гц) 7,46 (1H, дд, J=8,20, 2,21 Гц) 7,16-7,26 (3H, м) 6,94 (1H, д, J=7,57 Гц) 6,49 (2H, шир.с) 2,81 (3H, с) 2,33 (3H, с); MS m/z 439,2 [M+H]⁺

195	5-фтор-N-(3-метоксифенил)-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,42 (1H, шир.с) 8,13-8,18 (1H, м) 7,58 (1H, д, J=7,25 Гц) 7,40 (1H, т, J=2,21 Гц) 7,16-7,32 (4H, м) 6,67-6,71 (1H, м) 6,52 (2H, шир.с) 3,75 (3H, с) 2,82 (3H, с); MS m/z 365,2 [M+H]⁺
199	5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,35 (1H, шир.с) 8,13 (1H, д, J=8,20 Гц) 7,54-7,61 (3H, м) 7,12-7,24 (4H, м) 6,45 (2H, шир.с) 2,78 (3H, с) 2,33 (3H, с); MS m/z 349,2 [M+H]⁺
200	5-фтор-N-(4-метоксифенил)-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,28 (1H, шир.с) 8,12 (1H, д, J=8,20 Гц) 7,52-7,60 (3H, м) 7,12-7,24 (2H, м) 6,93-6,98 (2H, м) 6,41 (2H, шир.с) 3,82 (3H, с) 2,76 (3H, с); MS m/z 365,2 [M+H]⁺
201	N-(4-хлорфенил)-5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,57 (1H, шир.с) 8,07-8,14 (1H, м) 7,73-7,80 (2H, м) 7,58 (1H, д, J=6,94 Гц) 7,35-7,42 (2H, м) 7,15-7,26 (2H, м) 6,56 (2H, шир.с) 2,79 (3H, с); MS m/z 369,2 [M+H]⁺
202	4-{{[6-амино-5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино}бензонитрил ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,92 (1H, шир.с) 8,08-8,13 (1H, м) 7,97-8,03 (2H, м) 7,71-7,77 (2H, м) 7,56-7,62 (1H, м) 7,24 (2H, квинт. д J=7,33, 7,33, 7,33, 7,33, 1,58 Гц) 6,73 (2H, шир.с) 2,80-2,83 (3H, м); MS m/z 360,2 [M+H]⁺

203	N-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,33 (1H, шир.с) 8,15 (1H, д, J=6,62 Гц) 7,56 (1H, д, J=1,25 Гц) 7,28 (1H, д, J=2,21 Гц) 7,16-7,25 (2H, м) 7,09 (1H, дд, J=8,51, 2,21 Гц) 6,85 (1H, д, J=8,51 Гц) 6,45 (2H, шир.с) 6,02 (2H, с) 2,79 (3H, с); MS m/z 379,2 [M+H]⁺
204	5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,63 (1H, шир.с) 8,11 (1H, д, J=7,57 Гц) 7,80-7,89 (2H, м) 7,57 (1H, д, J=7,88 Гц) 7,31-7,38 (2H, м) 7,15-7,26 (2H, м) 6,58 (2H, шир.с) 2,79 (3H, с); MS m/z 419,1 [M+H]⁺
213	2-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,40 (1H, шир.с) 8,15 (1H, дд, J=11,98, 7,88 Гц) 7,49-7,55 (2H, м) 7,44 (1H, дд, J=10,72, 7,57 Гц) 7,21 (2H, д, J=8,20 Гц) 6,55 (2H, шир.с) 2,79 (3H, с) 2,35 (3H, с); MS m/z 385,2 [M+H]⁺
214	2-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,30 (1H, шир.с) 8,12 (1H, дд, J=11,98, 7,88 Гц) 7,46-7,51 (2H, м) 7,41 (1H, дд, J=10,72, 7,57 Гц) 6,93-6,98 (2H, м) 6,48 (2H, шир.с) 3,81 (3H, с) 2,75 (3H, с); MS m/z 401,3 [M+H]⁺
215	N-(4-хлорфенил)-2-(5,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,61 (1H, шир.с) 8,15 (1H, дд, J=11,82, 7,72 Гц) 7,68-7,73 (2H, м) 7,38-7,50 (3 H, м) 6,66 (2H, шир.с) 2,80 (3H, с); MS m/z 405,2 [M+H]⁺

216	N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-[2-(метоксиметил)-1H-бензимидазол-1-ил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,53 (1H, c) 8,13-8,17 (1H, м) 7,73-7,79 (2H, м) 7,64-7,69 (1H, м) 7,19-7,30 (4H, м) 6,82-7,13 (1H, м) 6,54 (2H, шир.с) 5,02 (2H, c) 3,28 (3H, c); MS m/z 431,3 [M+H]⁺
217	5-фтор-2-[2-(метоксиметил)-1H-бензимидазол-1-ил]-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,36 (1H, шир.с) 8,18 (1H, дд, J=6,78, 1,73 Гц) 7,66 (1H, дд, J=6,62, 1,89 Гц) 7,54-7,60 (2H, м) 7,17-7,30 (4H, м) 6,46 (2H, шир.с) 4,99-5,04 (2H, м) 3,28 (3H, c) 2,34 (3H, c); MS m/z 379,3 [M+H]⁺
218	5-фтор-2-[2-(метоксиметил)-1H-бензимидазол-1-ил]-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,31 (1H, шир.с) 8,14-8,19 (1H, м) 7,65 (1H, дд, J=6,78, 1,73 Гц) 7,53-7,59 (2H, м) 7,25 (2H, квинт. д J=7,41, 7,41, 7,41, 7,41, 1,58 Гц) 6,93-6,99 (2H, м) 6,43 (2H, шир.с) 4,97-5,02 (2H, м) 3,82 (3H, c); MS m/z 395,3 [M+H]⁺
219	N-(4-хлорфенил)-5-фтор-2-[2-(метоксиметил)-1H-бензимидазол-1-ил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,58 (1H, шир.с) 8,12-8,17 (1H, м) 7,73-7,79 (2H, м) 7,65-7,70 (1H, м) 7,37-7,41 (2H, м) 7,24-7,32 (2H, м) 6,58 (2H, шир.с) 5,03 (2H, c) 3,29 (3H, c); MS m/z 399,2 [M+H]⁺
220	5-фтор-2-[2-(метоксиметил)-1H-бензимидазол-1-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,83 (1H, шир.с) 8,11-8,18 (1H, м) 7,96-8,03 (2H, м) 7,66-7,73 (3H, м) 7,25-7,33 (2H, м) 6,68 (2H, шир.с) 5,05 (2H, c) 3,29 (3H, c); MS m/z 433,2 [M+H]⁺

222	1-(4-амино-5-фтор-6-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонитрил ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,91 (1H, с) 8,63 (1H, д, J=1,58 Гц) 7,92-7,99 (2H, м) 7,74 (3H, т, J=8,51 Гц) 7,61 (1H, дд, J=8,20, 1,58 Гц) 6,84 (2H, шир.с) 2,90 (3H, с); MS m/z 428,3 [M+H]⁺
223	1-(4-амино-6-{[4-(дифторметокси)фенил]амино}-5-фторпиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонитрил ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,58-8,63 (2H, м) 7,68-7,75 (3H, м) 7,57-7,62 (1H, м) 7,22-7,27 (2H, м) 6,84-7,16 (1H, м) 6,68 (2H, шир.с) 2,87 (3H, с); MS m/z 426,3 [M+H]⁺
224	1-{4-амино-5-фтор-6-[4-(метилфенил)амино]пиримидин-2-ил}-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонитрил ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,61 (1H, с) 8,42 (1H, шир.с) 7,71 (1H, д, J=8,20 Гц) 7,49-7,60 (3H, м) 7,24 (2H, д, J=7,88 Гц) 6,58 (2H, шир.с) 2,87 (3H, с) 2,36 (3H, с); MS m/z 374,3 [M+H]⁺
225	1-{4-амино-5-фтор-6-[4-(метоксифенил)амино]пиримидин-2-ил}-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонитрил ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,62 (1H, с) 8,37 (1H, с) 7,71 (1H, д, J=8,20 Гц) 7,49-7,60 (3H, м) 6,98-7,03 (2H, м) 6,57 (2H, шир.с) 3,84 (3H, с) 2,84 (3H, с); MS m/z 390,3 [M+H]⁺
226	1-(4-амино-6-{[4-(дифторметокси)фенил]амино}-5-фторпиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,60 (1H, с) 8,28 (1H, дд, J=8,51, 0,63 Гц) 8,00 (1H, дд, J=1,58, 0,63 Гц) 7,70-7,77 (2H, м) 7,55 (1H, дд, J=8,51, 1,58 Гц) 7,19-7,25 (2H, м) 6,98 (1H, т, J=75,00 Гц) 6,63 (2H, шир.с) 2,83 (3H, с); MS m/z 426,3 [M+H]⁺

227	1-{4-амино-5-фтор-6-[(4-метилфенил)амино]пиримидин-2-ил}-2-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,42 (1H, шир.с) 8,31 (1H, с) 7,99 (1H, с) 7,50-7,57 (3H, м) 7,20 (2H, д, J=8,20 Гц) 6,55 (2H, шир.с) 2,83 (3H, с) 2,34 (3H, с); MS m/z 374,3 [M+H]⁺
228	1-{4-амино-5-фтор-6-[(4-метоксифенил)амино]пиримидин-2-ил}-2-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,33-8,39 (1H, м) 8,29 (1H, д, J=8,51 Гц) 7,98 (1H, с) 7,49-7,56 (3H, м) 6,95-7,00 (2H, м) 6,51 (2H, шир.с) 3,83 (3H, с) 2,81 (3H, с); MS m/z 390,4 [M+H]⁺
229	1-(4-амино-5-фтор-6-{[4-(трифторметил)фенил]амино}пиримидин-2-ил)-2-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,90 (1H, с) 8,28 (1H, д, J=8,51 Гц) 8,02 (1H, с) 7,97 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,71 (2H, д, J=8,20 Гц) 7,58 (1H, дд, J=8,51, 1,58 Гц) 6,78 (2H, шир.с) 2,87 (3H, с); MS m/z 428,3 [M+H]⁺
230	1-{4-амино-6-[(4-хлорфенил)амино]-5-фторпиримидин-2-ил}-2-метил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,64 (1H, шир.с) 8,28 (1H, дд, J=8,51, 0,63 Гц) 8,01 (1H, д, J=1,58 Гц) 7,70-7,76 (2H, м) 7,57 (1H, дд, J=8,51, 1,58 Гц) 7,36-7,43 (2H, м) 6,67 (2H, шир.с) 2,84 (3H, с); MS m/z 394,2 [M+H]⁺
231	N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(2-метил-6-нитро-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 9,02 (1H, д, J=2,84 Гц) 8,62 (1H, шир.с) 8,19 (1H, дд, J=8,83, 2,52 Гц) 7,71-7,77 (3H, м) 6,94 (1H, т, J=75,00 Гц) 6,68 (2H, с) 2,88 (3H, с); MS m/z 446,2 [M+H]⁺

232	5-фтор-2-(2-метил-6-нитро-1H-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 9,03 (1H, д, J=2,84 Гц) 8,45 (1H, шир.с) 8,18 (1H, дд, J=8,83, 2,21 Гц) 7,74 (1H, д, J=8,83 Гц) 7,53-7,59 (2H, м) 7,18 (2H, д, J=7,88 Гц) 6,61 (2H, шир.с) 2,87 (3H, с) 2,32 (3H, с); MS m/z 394,2 [M+H]⁺
233	5-фтор-N-(4-метоксифенил)-2-(2-метил-6-нитро-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 9,03 (1H, д, J=1,89 Гц) 8,38 (1H, шир.с) 8,17 (1H, дд, J=8,83, 2,21 Гц) 7,73 (1H, д, J=8,83 Гц) 7,52-7,60 (2H, м) 6,92-6,99 (2H, м) 6,57 (2H, шир.с) 3,80 (3H, с) 2,54 (3H, с); MS m/z 410,2 [M+H]⁺
236	5-фтор-2-(2-метил-6-нитро-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 9,04 (1H, д, J=2,52 Гц) 8,90 (1H, шир.с) 8,21 (1H, дт J=8,83, 1,42 Гц) 7,99 (2H, дд, J=8,35, 3,31 Гц) 7,77 (1H, д, J=8,83 Гц) 7,70 (2H, д, J=8,51 Гц) 6,83 (2H, шир.с) 2,92 (3H, с); MS m/z 448,2 [M+H]⁺
237	N-(4-хлорфенил)-2-(4,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,62 (1H, шир.с) 7,79 (1H, дд, J=10,25, 2,05 Гц) 7,69-7,74 (2H, м) 7,37-7,44 (2H, м) 6,92 (1H, тд, J=10,25, 2,21 Гц) 6,67 (2H, шир.с) 2,79-2,80 (3H, м); MS m/z 405,2 [M+H]⁺
238	2-(4,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,69 (1H, с) 7,75-7,85 (3H, м) 7,36 (2H, д, J=8,20 Гц) 6,92 (1H, тд, J=10,25, 2,52 Гц) 6,69 (2H, шир.с) 2,79 (3H, с); MS m/z 456,1 [M+H]⁺

240	N-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,37 (1H, шир.с) 7,80 (1H, дд, J=9,46, 1,89 Гц) 7,20 (1H, д, J=2,21 Гц) 7,05 (1H, дд, J=8,35, 2,05 Гц) 6,84-6,92 (2H, м) 6,55 (2H, шир.с) 6,02 (2H, с) 2,79 (3H, с); MS m/z 416,2 [M+H]⁺
241	2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,41 (1H, шир.с) 7,80 (1H, дд, J=9,93, 2,36 Гц) 7,50-7,56 (2H, м) 7,20 (2H, д, J=8,20 Гц) 6,90 (1H, тд, J=10,25, 2,52 Гц) 6,56 (2H, шир.с) 2,79 (3H, с) 2,34 (3H, с); MS m/z 386,2 [M+H]⁺
242	2-(4,6-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,34 (1H, шир.с) 7,76-7,83 (1H, м) 7,47-7,55 (2H, м) 6,94-7,00 (2H, м) 6,89 (1H, тд, J=10,25, 2,21 Гц) 6,52 (2H, шир.с) 3,82 (3H, с) 2,76 (3H, с); MS m/z 402,2 [M+H]⁺
243	2-(5,7-дифтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,86 (1H, шир.с) 8,15 (1H, дд, J=1 1,66, 7,88 Гц) 7,91-7,98 (2H, м) 7,72 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,48 (1H, дд, J=10,72, 7,57 Гц) 6,78 (2H, шир.с) 2,83 (3H, с); MS m/z 439,3 [M+H]⁺
244	5-фтор-2-(6-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,82 (1H, шир.с) 8,00 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,65-7,73 (3H, м) 7,45 (1H, д, J=8,51 Гц) 6,83-6,89 (1H, м) 6,67 (2H, шир.с) 3,64-3,69 (3H, м) 2,78 (3H, с); MS m/z 434,2 [M+H]⁺

245	N-(4-хлорфенил)-5-фтор-2-(6-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,57 (1H, шир.с) 7,74-7,79 (2H, м) 7,68 (1H, д, J=2,52 Гц) 7,44 (1H, д, J=8,51 Гц) 7,35-7,41 (2H, м) 6,85 (1H, дд, J=8,83, 2,52 Гц) 6,57 (2H, шир.с) 3,69 (3H, с) 2,75 (3H, с); MS m/z 399,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
246	5-фтор-2-(6-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,64 (1H, с) 7,84-7,89 (2H, м) 7,69 (1H, д, J=2,21 Гц) 7,44 (1H, д, J=8,83 Гц) 7,34 (2H, д, J=8,20 Гц) 6,85 (1H, дд, J=8,51, 2,52 Гц) 6,58 (2H, шир.с) 3,68 (3H, с) 2,75 (3H, с); MS m/z 449,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
247	N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(6-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,52 (1H, с) 7,74-7,79 (2H, м) 7,69 (1H, д, J=2,52 Гц) 7,43 (1H, д, J=8,51 Гц) 7,17-7,23 (2H, м) 6,81-7,12 (2H, м) 6,53 (2H, шир.с) 3,69 (3H, с) 2,74 (3H, с); MS m/z 432,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
248	5-фтор-2-(6-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,34 (1H, шир.с) 7,70 (1H, д, J=2,52 Гц) 7,56-7,60 (2H, м) 7,42 (1H, д, J=8,83 Гц) 7,17 (2H, д, J=8,20 Гц) 6,83 (1H, дд, J=8,83, 2,52 Гц) 6,45 (2H, шир.с) 3,65 (3H, с) 2,75 (3H, с) 2,33 (3H, с); MS m/z 380,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

249	5-фтор-2-(6-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,27 (1H, шир.с) 7,70 (1H, д, J=2,52 Гц) 7,54-7,60 (2H, м) 7,38-7,43 (1H, м) 6,92-6,97 (2H, м) 6,82 (1H, дд, J=8,51, 2,52 Гц) 6,41 (2H, шир.с) 3,82 (3H, с) 3,67 (3H, с) 2,72 (3H, с); MS m/z 396,2 [M+H]⁺
250	N-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-5-фтор-2-(6-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,32 (1H, шир.с) 7,71 (1H, д, J=2,52 Гц) 7,42 (1H, д, J=8,51 Гц) 7,30-7,33 (1H, м) 7,09 (1H, дд, J=8,35, 2,05 Гц) 6,81-6,87 (2H, м) 6,44 (2H, шир.с) 6,01 (2H, с) 3,72 (3H, с) 2,74 (3H, с); MS m/z 409,2 [M+H]⁺
254	5-фтор-2-(2-метил-5-нитро-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,45-8,49 (1H, м) 8,44 (1H, д, J=1,89 Гц) 8,31 (1H, д, J=9,14 Гц) 8,11 (1H, дд, J=8,98, 2,36 Гц) 7,54-7,57 (2H, м) 7,21 (2H, д, J=8,20 Гц) 6,59 (2H, шир.с) 2,85 (3H, с) 2,34 (3H, с); MS m/z 394,2 [M+H]⁺
255	5-фтор-N-(4-метоксифенил)-2-(2-метил-5-нитро-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,43 (1H, д, J=1,89 Гц) 8,40 (1H, шир.с) 8,30 (1H, д, J=9,14 Гц) 8,10 (1H, дд, J=8,99, 2,36 Гц) 7,52-7,57 (2H, м) 6,96-7,01 (2H, м) 6,55 (2H, шир.с) 3,83 (3H, с) 2,83 (3H, с); MS m/z 410,2 [M+H]⁺

256	2-(6-амино-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,25 (1H, с) 7,53-7,59 (2H, м) 7,42 (1H, д, J=1,58 Гц) 7,24 (1H, д, J=8,83 Гц) 6,93-6,99 (2H, м) 6,61 (1H, дд, J=8,20, 2,21 Гц) 6,33 (2H, с) 4,30 (2H, шир.с) 3,81 (3H, с) 2,67 (3H, с); MS m/z 380,3 [M+H]⁺
257	2-(6-амино-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,48 (1H, шир.с) 7,75-7,82 (2H, м) 7,42 (1H, д, J=2,21 Гц) 7,25 (1H, д, J=8,20 Гц) 7,17-7,22 (2H, м) 6,96 (1H, т, J=75,00 Гц) 6,64 (1H, дд, J=8,51, 2,21 Гц) 6,44 (2H, шир.с) 4,36 (2H, с) 2,68 (3H, с); MS m/z 416,2 [M+H]⁺
258	2-(6-амино-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,15 (1H, шир.с) 7,39-7,46 (2H, м) 7,28 (1H, д, J=2,21 Гц) 7,09 (1H, д, J=8,20 Гц) 7,04 (2H, д, J=8,20 Гц) 6,47 (1H, дд, J=8,51, 2,21 Гц) 6,22 (2H, шир.с) 4,16 (2H, с) 2,54 (3H, с) 2,18 (3H, с); MS m/z 364,3 [M+H]⁺
259	N-(4-хлорфенил)-5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,60 (1H, шир.с) 8,13 (1H, дд, J=9,46, 5,04 Гц) 7,71-7,78 (2H, м) 7,36-7,43 (2H, м) 7,29 (1H, дд, J=9,30, 2,36 Гц) 6,99 (1H, тд, J=9,30, 2,52 Гц) 6,60 (2H, шир.с) 2,80 (3H, с); MS m/z 387,2 [M+H]⁺

260	N-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,76 (1Н, шир.с) 8,13 (1Н, дд, $J=8,83, 5,04$ Гц) 7,86 (1Н, дд, $J=11,98, 2,52$ Гц) 7,54-7,59 (1Н, м) 7,45-7,51 (1Н, м) 7,30 (1Н, дд, $J=9,30, 2,36$ Гц) 7,02 (1Н, тд, $J=9,22, 2,68$ Гц) 6,69 (2Н, шир.с) 2,84 (3Н, с); MS m/z 405,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
261	N-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,74 (1Н, шир.с) 8,11 (1Н, дд, $J=7,57, 1,89$ Гц) 7,90 (1Н, дд, $J=11,98, 2,52$ Гц) 7,58 (2Н, тд, $J=7,88, 2,21$ Гц) 7,47 (1Н, т, $J=8,67$ Гц) 7,18-7,28 (2Н, м) 6,65 (2Н, шир.с) 2,82 (3Н, с); MS m/z 387,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
262	N-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,77 (1Н, шир.с) 7,93 (1Н, дд, $J=10,09, 2,21$ Гц) 7,83 (1Н, дд, $J=11,82, 2,36$ Гц) 7,53-7,59 (2Н, м) 7,46-7,51 (1Н, м) 7,05 (1Н, тд, $J=9,14, 2,52$ Гц) 6,72 (2Н, шир.с) 2,82 (3Н, с); MS m/z 405,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
270	2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,36 (1Н, шир.с) 8,07-8,11 (1Н, м) 7,54-7,62 (3Н, м) 7,15-7,24 (4Н, м) 6,46 (2Н, шир.с) 3,26 (2Н, кв, $J=7,46$ Гц) 2,33 (3Н, с) 1,30-1,33 (3Н, м); MS m/z 363,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
271	2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон-d_6) δ м.д. 8,15 (1Н, шир.с) 7,93-7,97 (1Н, м) 7,39-7,46 (3Н, м) 6,99-7,10 (2Н, м) 6,78-6,83 (2Н, м) 6,28 (2Н, с) 3,68 (3Н, с) 3,10 (2Н, кв, $J=7,36$ Гц) 1,14-1,17 (3Н, м); MS m/z 379,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

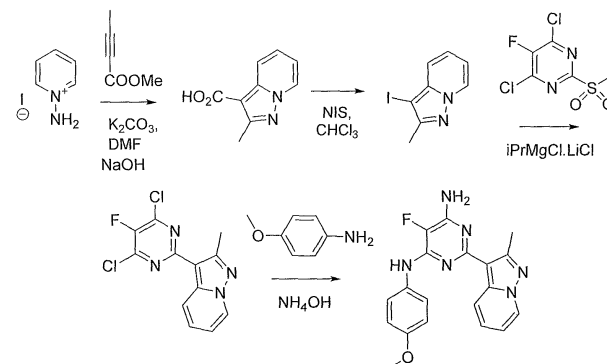
272	2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,67 (1H, с) 8,04-8,10 (1H, м) 7,80-7,87 (2H, м) 7,58-7,64 (1H, м) 7,33 (2H, д, J=8,20 Гц) 7,14-7,26 (2H, м) 6,60 (2H, с) 3,26 (2H, кв, J=7,36 Гц) 1,31-1,34 (3H, м); MS m/z 433,2 [M+H]⁺
273	N-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,32 (1H, шир.с) 8,08-8,13 (1H, м) 7,58 (1H, д, J=7,57 Гц) 7,28 (1H, д, J=1,89 Гц) 7,15-7,24 (2H, м) 7,07 (1H, дд, J=8,67, 2,05 Гц) 6,85 (1H, д, J=8,51 Гц) 6,40-6,48 (2H, м) 6,01 (2H, с) 3,25 (2H, кв, J=7,57 Гц) 1,30-1,33 (3H, м); MS m/z 393,2 [M+H]⁺
274	N-(4-хлорфенил)-2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,57 (1H, шир.с) 8,03-8,09 (1H, м) 7,72-7,79 (2H, м) 7,60 (1H, д, J=7,57 Гц) 7,34-7,40 (2H, м) 7,16-7,26 (2H, м) 6,56 (2H, шир.с) 3,26 (2H, кв, J=7,57 Гц) 1,33 (3H, т, J=7,57 Гц); MS m/z 383,4 [M+H]⁺
275	N-(4-хлор-3-фторфенил)-2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,75 (1H, шир.с) 8,06 (1H, д, J=6,94 Гц) 7,90 (1H, дд, J=11,98, 2,52 Гц) 7,62 (1H, дд, J=6,94, 1,58 Гц) 7,54-7,58 (1H, м) 7,42-7,49 (1H, м) 7,18-7,29 (2H, м) 6,65 (2H, шир.с) 3,29 (2H, кв, J=7,36 Гц) 1,36 (3H, т, J=7,41 Гц); MS m/z 401,4 [M+H]⁺

276	2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,36 (1H, шир.с) 8,02-8,06 (1H, м) 7,61-7,67 (2H, м) 7,46-7,53 (1H, м) 7,12-7,23 (4H, м) 6,47 (2H, шир.с) 3,01-3,10 (1H, м) 2,32 (3H, с) 1,16-1,21 (2H, м) 0,98 (2H, д кв, J=8,47, 3,38 Гц); MS m/z 375,4 [M+H]⁺
277	2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,29 (1H, шир.с) 8,04 (1H, д, J=8,83 Гц) 7,58-7,65 (2H, м) 7,46-7,51 (1H, м) 7,10-7,21 (2H, м) 6,89-6,96 (2H, м) 6,43 (2H, шир.с) 3,81 (3H, с) 3,02-3,10 (1H, м) 1,13-1,18 (2H, м) 0,96 (2H, д кв, J=8,35, 3,42 Гц); MS m/z 391,3 [M+H]⁺
278	2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,65 (1H, с) 7,98-8,03 (1H, м) 7,87-7,93 (2H, м) 7,49-7,54 (1H, м) 7,31 (2H, д, J=8,20 Гц) 7,12-7,24 (2H, м) 6,60 (2H, шир.с) 2,98-3,05 (1H, м) 1,17-1,23 (2H, м) 0,95-1,02 (2H, м); MS m/z 445,3 [M+H]⁺
279	N-(4-хлорфенил)-2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,59 (1H, шир.с) 7,97-8,04 (1H, м) 7,80-7,86 (2H, м) 7,47-7,55 (1H, м) 7,32-7,38 (2H, м) 7,12-7,23 (2H, м) 6,58 (2H, шир.с) 2,96-3,05 (1H, м) 1,17-1,25 (2H, м) 0,97-1,04 (2H, м); MS m/z 395,3 [M+H]⁺

280	N-(4-хлор-3-фторфенил)-2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,77 (1H, шир.с) 7,96-8,06 (2H, м) 7,60 (1H, дд, J=7,88, 2,52 Гц) 7,53 (1H, д, J=6,94 Гц) 7,45 (1H, т, J=8,67 Гц) 7,16-7,25 (2H, м) 6,68 (2H, шир.с) 2,96-3,03 (1H, м) 1,21-1,26 (2H, м) 1,02-1,07 (2H, м); MS m/z 413,3 [M+H] ⁺
281	5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,39 (1H, шир.с) 8,15 (1H, дд, J=8,51, 5,04 Гц) 7,53-7,58 (2H, м) 7,27 (1H, дд, J=9,62, 2,36 Гц) 7,19 (2H, д, J=8,20 Гц) 6,92-7,00 (1H, м) 6,51 (2H, шир.с) 2,79 (3H, с) 2,34 (3H, с); MS m/z 367,3 [M+H] ⁺
282	5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,30 (1H, шир.с) 8,14 (1H, дд, J=9,30, 4,89 Гц) 7,51-7,58 (2H, м) 7,26 (1H, дд, J=9,46, 2,52 Гц) 6,91-7,00 (3H, м) 6,44 (2H, шир.с) 3,83 (3H, с) 2,76 (3H, с); MS m/z 383,3 [M+H] ⁺
283	5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,66 (1H, с) 8,12 (1H, дд, J=8,67, 4,89 Гц) 7,80-7,86 (2H, м) 7,35 (2H, д, J=8,20 Гц) 7,29 (1H, дд, J=8,83, 2,52 Гц) 6,97 (1H, тд, J=9,30, 2,52 Гц) 6,62 (2H, с) 2,79 (3H, с); MS m/z 437,3 [M+H] ⁺
284	2-(6-амино-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 7,86 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,53 (2H, д, J=8,51 Гц) 7,28 (1H, д, J=2,21 Гц) 7,13 (1H, д, J=8,51 Гц) 6,50 (1H, дд, J=8,51, 2,21 Гц) 6,42 (2H, шир.с) 4,26 (2H, с) 2,56 (3H, с) MS m/z 418,3 [M+H] ⁺

Пример 11.

5-Фтор-N-(4-метоксифенил)-2-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диамин (соединение 239)



Стадия 1. В смесь 1-аминопиридинийиодида (9,59 г, 43,2 ммоль) и метил бут-2-иноата (5,2 мл, 51,83 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C добавляли K₂CO₃ (11,94 г, 86,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 дней до тех пор, пока СЭЖХ анализ не показал, что преобразование в продукт завершено. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органическую фазу концентрировали, затем добавляли MeOH (50 мл) и NaOH (6 мл, 50% в H₂O) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. MeOH выпаривали и оставшуюся смесь подкисляли 1н. раство-

ром HCl до приблизительно pH 4. Неочищенную 2-метилпиразоло[1, 5-а]пиридин-3-карбоновую кислоту выделяли на фильтре и сушили под вакуумом, затем растворяли в MeOH (50 мл) и добавляли одной порцией CHCl₃ (100 мл) и N-иодсукцинимид (7,3 г, 32,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. MeOH выпаривали и остаток промывали три раза водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии 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-d₆) δ м.д. 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);

MS m/z 298,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. К раствору 3-йод-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридина (340 мг, 1,32 ммоль) в сухом THF (10 мл) при 0°C добавляли раствор комплекса изопропилмагнийхлорида и литийхлорида (iPrMgCl.LiCl) (1,5 мл, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и добавляли 4,6-дихлор-5-фтор-2-(метилсульфонил)пиримидин (484 мг, 1,97 ммоль) в безводном THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и реакционную смесь гасили водой. Неочищенный продукт экстрагировали при помощи CH₂Cl₂ три раза. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, затем сушили над Na₂SO₄, концентрировали и растирали в CH₃CN (10 мл). Полученный осадок фильтровали и сушили с получением 3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридина (270 мг, 68%), выделяемого в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,79 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (ддд, J=8,8, 6,9, 0,9 Гц, 1H), 7,13 (тд, J=6,9, 1,1 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H);

MS m/z 298,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. 3-(4,6-Дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин (65 мг, 0,21 ммоль) и 4-метоксианилин (52 мг, 0,42 ммоль) смешивали в EtOH (1 мл) и нагревали в закрытой пробирке при 100°C до тех пор, пока СЭЖХ анализ не показал, что преобразование завершено (3 ч). После того, как было израсходовано исходное вещество, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (5 мл) для осаждения продукта. Продукт собирали при помощи фильтрации, промывали водой и последовательно промывали гексаном. Неочищенный продукт, без сушки, растворяли в iPrAc (2 мл), затем добавляли насыщенный раствор аммиака в воде (150 мкл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в закрытой пробирке в течение 24 ч до тех пор, пока СЭЖХ анализ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано. Неочищенный продукт осаждали путем добавления воды (10 мл), затем фильтровали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 34% в двух стадиях).

¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,54 (дт, J=8,9, 1,2 Гц, 1H), 8,47 (дт, J=6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,93 (шир.с, 1H), 7,59 (дд, J=6,6, 2,2 Гц, 2H), 7,21 (ддд, J=9,0, 6,8, 0,9 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=6,6, 2,2 Гц, 2H), 6,87 (тд, J=6,8, 1,3 Гц, 1H), 5,96 (шир.с, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,70 (с, 3H);

MS m/z 383,2 [M+H]⁺.

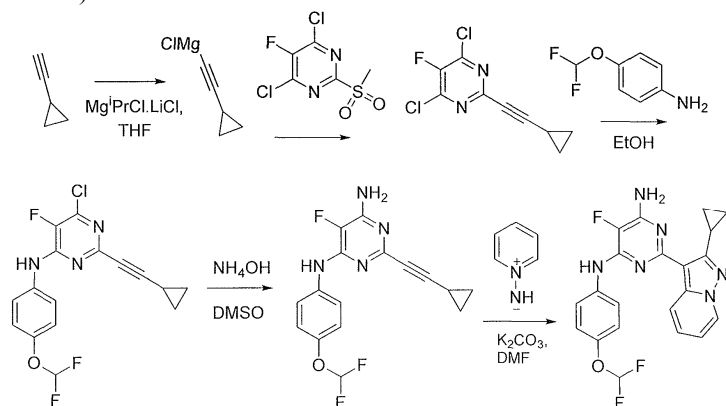
Дополнительные соединения формулы (I) или их форма, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с процедурой примера 11 с использованием подходящих исходных веществ, реагентов и условий реакции.

Соединение	Название и данные
173	N-[4-(диформетокси)фенил]-5-фтор-2-(2-метилпиразоло[1, 5-а]пиридин-3-ил) пиримидин-4, 6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,55 (дт, J=8,9, 1,2 Гц, 1H), 8,49 (дт, J=6,9, 1,0 Гц, 1H), 8,20 (шир.с, 1H), 7,76-7,81 (м, 2H), 7,20-7,27 (м, 3H), 6,98 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=6,9, 1,4 Гц, 1H), 6,08 (шир.с, 2H), 2,72 (с, 3H); MS m/z 401,2 [M+H] ⁺
177	5-фтор-2-(2-метилпиразоло[1, 5-а]пиридин-3-ил)-N-[4-(триформетил)фенил] пиримидин-4, 6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,44 (дт, J=9,1, 1,1 Гц, 1H), 8,37 (дт, J=6,9, 0,9 Гц, 1H), 8,39 (шир.с, 1H), 7,87 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,13 (ддд, J=9,1, 6,7, 1,3 Гц, 1H), 6,77 (тд, J=6,8, 1,6 Гц, 1H), 6,09 (шир.с, 2H), 2,62 (с, 3H); MS m/z 403,4 [M+H] ⁺

178	5-фтор-2-[6-фтор-2-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,76-8,81 (м, 1H), 8,70 (шир.с, 1H), 7,91 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,68 (дд, J=10,1, 4,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 (т, J=9,8 Гц, 1H), 6,52 (шир.с, 2H); MS m/z 475,3 [M+H] ⁺
-----	---

Пример 12.

2-(2-Циклопропилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамин (соединение 180)



Стадия 1. К раствору циклопропилацетилена (777,0 мг, 9,82 ммоль) в THF (5 мл) при -78°C по каплям добавляли комплекс изопротилмагнийхлорида и литийхлорида в растворе (9,0 мл, 1,3 М раствор в THF). Смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 30 мин. В смесь при -78°C добавляли 4,6-дихлор-5-фтор-2-(метилсульфонил)пиримидин (4,80 г, 19,6 ммоль), затем смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество отделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью 1:9 этилацетат-гексан) с получением 4,6-дихлор-2-(циклопропилэтинил)-5-фторпиримидина (1,17 г, 45%).

¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 1,53-1,67 (м, 1H), 0,98-1,10 (м, 2H), 0,83-0,94 (м, 2H);

MS m/z 231,1 (100) [M+H]⁺.

Стадия 2. Смесь 4,6-дихлор-2-(циклопропилэтинил)-5-фторпиримидина (241,0 мг, 1,04 ммоль) и 4-дифторметоксианилина (707,0 мг, 4,45 ммоль) в EtOH (2 мл) перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество отделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью 1:20 и 1:10 этилацетат-гексан) с получением 6-хлор-2-(циклопропилэтинил)-N-(4-(дифторметокси)фенил)-5-фторпиримидин-4-амин (258,0 мг, 70%).

MS m/z 354,2 (100) [M+H]⁺, 356,2 (40).

Стадия 3. К 6-хлор-2-(циклопропилэтинил)-N-(4(дифторметокси)фенил)-5-фторпиримидин-4-амину добавляли ДМСО (2 мл) и NH₄OH (27%, 0,1 мл). Реакционную смесь накрывали крышкой и перемешивали при 100°C в течение 2 дней. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали водой (2×20 мл) и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество отделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью 1:4 этилацетат-гексан) с получением 2-(2-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамина (149,0 мг, 64%).

MS m/z 335,5 (80) [M+H]⁺, 336,2 (100).

Стадия 4. Смесь 2-(2-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамина (100,0 мг, 0,30 ммоль), пиридиний-1-илазида (74,0 мг, 0,30 ммоль), K₂CO₃ (43,0 мг, 0,31 ммоль) и DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня и затем при 80°C в течение 1 дня. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество отделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью 1:1 дихлорметан:гексан, затем 1:3 этилацетат:дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения (32,0 мг, 28% выход): т.пл. 53-55°C.

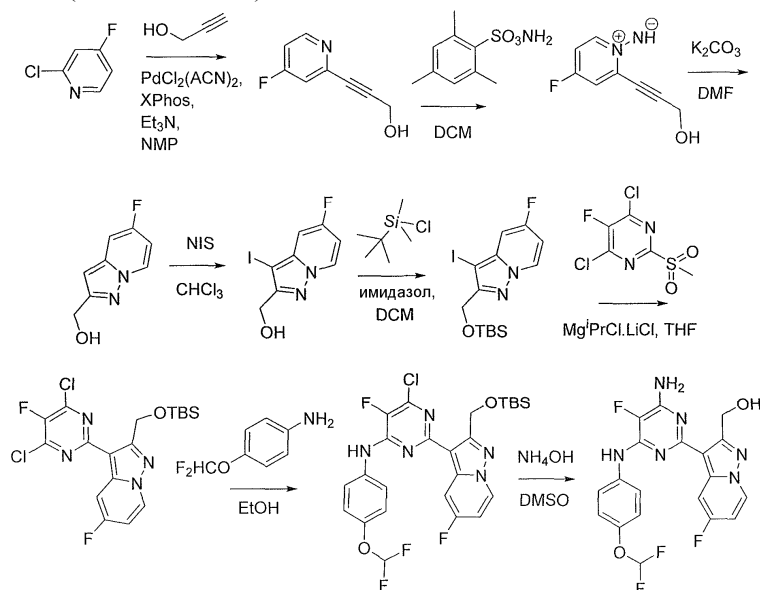
¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,55 (д, J=8,83 Гц, 1H), 8,41 (д, J=6,94 Гц, 1H), 8,20 (шир.с, 1H), 7,63-7,91 (м, 2H), 7,21 (дд, J=0,95, 6,78, 8,98 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,83 Гц, 2H), 6,80-7,10 (т, J=75,00 Гц, 1H),

6,86 (дт, J=1,26, 6,78 Гц, 1H), 6,10 (шир.с, 2H), 3,44 (м, 1H), 0,53-1,13 (м, 4H);

MS m/z 427,3 (100) [M+H]⁺, 428,3 (50).

Пример 13.

[3-(4-Амино-6-{[4-(дифторметокси)фенил]амино}-5-фторпиримидин-2-ил)-5-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил]метанол (соединение 181)



Стадия 1. Смесь 2-хлор-4-фторпиридина (2,19 г, 16,65 ммоль), проп-2-ин-1-ола (1,86 г, 33,29 ммоль), бис-(ацетонитрил)дихлорпалладия (II) (215,6 мг, 0,83 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (Xphos) (794,3 мг, 0,17 ммоль) в NMP (15 мл) дегазировали при помощи трех циклов вакуумной откачки и продувки N₂ и затем добавляли триэтиламин (4,7 мл, 33,3 ммоль). Смесь дегазировали и продували при помощи N₂, затем нагревали при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали и вливали в воду (100 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (150 мл). Экстракт сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вещество отделяли при помощи колоночной хроматографии (элюируя смесью 0-10% дихлорметан-гексан) с получением 3-(4-фторпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ола в виде масла (2,40 г, 96%).

Стадии 2-4. К раствору 3-(4-фторпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ола (820,0 мг, 5,43 ммоль) в дихлорметане (10 мл) порциями добавляли 2-[(аминоокси)сульфонил]-1,3,5-триметилбензол (1,5 г, 6,98 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 дней. Растворитель удаляли при продувке потоком N₂ с получением неочищенной смеси. К неочищенной смеси в DMF (3 мл) добавляли K₂CO₃ (825,0 мг, 5,97 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и затем распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Смесь неочищенного вещества, N-иодсукцинимид (1,2 г, 5,33 ммоль) в хлороформе (10 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч и затем распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество отделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью 1:1 дихлорметан:гексан, затем 1% метанола в смеси 1:4 этилацетат:дихлорметан, с получением (5-фтор-3-иодпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)метанола в виде масла (1,4 г, 50%).

Стадия 5. К раствору (5-фтор-3-иодпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)метанола (500,0 мг, 1,71 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли имидазол (139,5 мг, 2,05 ммоль), с последующим добавлением по каплям трет-бутилдиметилсилилхлорида (384,0 мг, 2,55 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем фильтровали через слой силикагель/целит, промывали дихлорметаном с получением 2-[(трет-бутилдиметилсилилокси)метил]-5-фтор-3-иодпиразоло[1,5-а]пиридина (470,0 мг, 72%).

Стадия 6. К раствору 2-[(трет-бутилдиметилсилилокси)метил]-5-фтор-3-иодпиразоло[1,5-а] пиридина (470,0 мг, 1,15 ммоль) в THF (5 мл) добавляли комплекс изопропилмагнийхлорида и литийхлорида в растворе (1,07 мл, 1,3 М раствор в THF) при -78°C по каплям. Смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли одной порцией 4,6-дихлор-5-фтор-2-(метилсульфонил)пиримидин (4,80 г, 19,6 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество отделяли при помощи колоночной хрома-

тографии на силикагеле (элюируя смесью 1:9 этилацетат:гексан) с получением 2-[(трет-бутилдиметилсилилокси)метил]-3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-5-фторпиразоло[1,5-а]пиридина (205,0 мг, 40%).

Стадии 7, 8. Смесь 2-[(трет-бутилдиметилсилилокси)метил]-3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-5-фторпиразоло[1,5-а]пиридина (102,0 мг, 0,23 ммоль), 4-дифторметоксианилина (145,0 мг, 0,92 ммоль) и этанола (1 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения смесь выливали в воду со льдом с получением твердого вещества. Твердое вещество собирали при помощи фильтрации, с последующей промывкой водой и гексаном. Твердое вещество сушили под вакуумом с получением 2-[2-[(трет-бутилдиметилсилилокси)метил]-5-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-6-хлор-N-(4-дифторметокси)-фенил]-5-фторпиримидин-4-амин (смесь TBS защищенного и незащищенного продукта).

К высушенному твердому веществу добавляли ДМСО (3 мл) и NH₄OH (0,3 мл). Реакционную смесь накрывали крышкой и перемешивали при 100°C в течение 2 дней. Смесь распределяли между этилацетатом и водой и органическую фазу промывали водой (2×10 мл) и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и упаривали. Оставшееся вещество отделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесью 1-5% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (25,0 мг, 25% для двух стадий); т.пл. 198-200°C.

¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 8,50-8,64 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,06-8,21 (м, 1H), 7,64 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,83 Гц, 2H), 6,80-7,10 (т, J=75, 00 Гц, 1H), 6,86-6,93 (м, 1H), 6,23-6,41 (м, 2H), 5,46-5,66 (м, 1H), 4,68-4,83 (м, 2H);

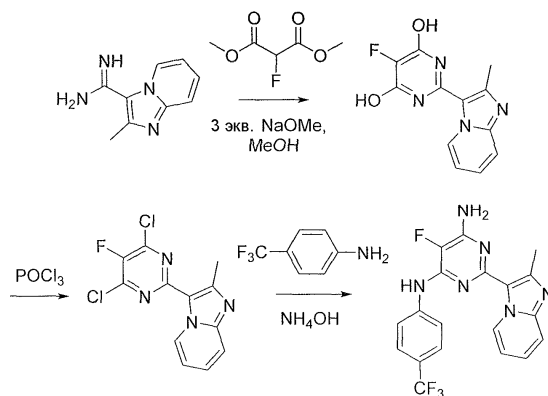
MS m/z 435,2 (100) [M+H]⁺, 436,2 (20).

Дополнительные соединения формулы (I) или их форма, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с процедурой примера 13 с использованием подходящих исходных веществ, реагентов и условий реакции.

Соединение	Название и данные
186	N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-5-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,54 (дд, J=5,20, 7,41 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=2,68, 10,88 Гц, 1H), 8,18 (шир.с, 1H), 7,71 (д, J=9,14 Гц, 2H), 7,21 (д, J=9,14 Гц, 2H), 6,80-7,10 (т, J=75,00 Гц, 1H), 6,76-6,88 (м, 1H), 6,14 (шир.с, 2H), 3,24 (кв, J=7,57 Гц, 2H), 1,20-1,35 (м, 3H); т.пл. 103-105°C; MS m/z 433,6 [M+H] ⁺
187	2-(2-этил-5-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,53-8,59 (м, 1H), 8,50 (шир.с, 1H), 8,28 (дд, J=2,68, 10,25 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,51 Гц, 2H), 7,69 (д, J=8,51 Гц, 2H), 6,83 (дт, J=2,99, 7,33 Гц, 1H), 6,28 (шир.с, 2H), 3,28 (кв, J=7,46 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,57 Гц, 3H); т.пл. 164-166°C; MS m/z 435,2 [M+H] ⁺
188	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(2-этил-5-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 8,49-8,64 (м, 1H), 8,33-8,40 (м, 1H), 8,24-8,32 (м, 1H), 7,77-7,85 (м, 1H), 7,44-7,50 (м, 1H), 7,29-7,38 (м, 1H), 6,80-7,10 (т, J=75,00 Гц, 1H), 6,81-6,87 (м, 1H), 6,17-6,34 (м, 2H), 3,27 (д, J=7,57 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,57 Гц, 3H); т.пл. 150-152°C; MS m/z 452 [M+H] ⁺

Пример 14.

5-Фтор-2-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин (соединение 169)



Стадия 1. К раствору 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксимидпивалоата (250 мг, 0,905 ммоль) и диметил 2-фтормалоната (272 мг, 1,81 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 30% NaOMe в MeOH (0,2 мл). Смесь нагревали при 85°C в закрытой пробирке в течение 72 ч до тех пор, пока СЭЖХ анализ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли водой (5 мл) и подкисляли 1н. раствором HCl до приблизительно pH 7. Рыжевато-коричневый осадок собирали при помощи фильтрации с получением 5-фтор-2-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диола (180 мг, 76%). Продукт (180 мг, 0,69 ммоль) смешивали с оксихлоридом фосфора (3 мл) в микроволновом сосуде, затем сосуд накрывали крышкой и подвергали микроволновому нагреву в течение 15 мин при 150°C. Реакционную смесь переносили в 25-мл круглодонную колбу и концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали водным раствором NaHCO₃ три раза. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и упаривали с получением 3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (164 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,59 (дт, J=6, 9, 0,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (т, J=6,9 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H);

MS m/z 298,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. 3-(4,6-Дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин (50 мг, 0,168 ммоль) и 4-трифторметиланилин (54 мг, 0,336 ммоль) смешивали в EtOH (2 мл) и нагревали в закрытой пробирке при 100°C до тех пор, пока СЭЖХ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано (48 ч). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (5 мл) с образованием осадка. Продукт собирали при помощи фильтрации, затем промывали гексаном. Неочищенный продукт, без сушки, растворяли в CH₃CN (2 мл), затем добавляли насыщенный раствор аммиака (4 мл) в воде. Реакционную смесь нагревали при 100°C в закрытой пробирке в течение 16 ч до тех пор, пока СЭЖХ анализ не показал, что исходное вещество полностью израсходовано. Неочищенный продукт осаждали путем добавления воды (10 мл). Осадок фильтровали, затем промывали гексаном и сушили с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 47% в двух стадиях) в виде светло-рыжего твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ м.д. 9,76 (дт, J=7,1, 1,0 Гц, 1H), 8,50 (шир.с, 1H), 7,85 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=8,5, 6,5, 1,8 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=6,9, 1,3 Гц, 1H), 6,27 (шир.с, 2H), 2,64 (с, 3H);

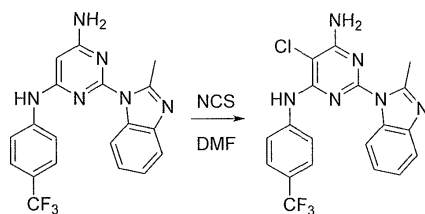
MS m/z 403,3 [M+H]⁺.

Дополнительные соединения формулы (I) или их форма, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с процедурой примера 14 с использованием подходящих исходных веществ, реагентов и условий реакции.

Соединение	Название и данные
170	N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диамин МС m/z 401,3 [M+H] ⁺
171	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,83 (д, J=6,9 Гц, 1H), 9,25 (шир.с, 1H), 7,80 (дд, J=13,4, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,31-7,39 (м, 2H), 7,18 (т, J=73,1 Гц, 1H), 6,88-6,97 (м, 3H), 3,31 (с, 3H); MS m/z 419,3 [M+H] ⁺
174	5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]-2-(2,6,8-триметилимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,48 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,51 Гц, 2H), 7,68 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,11 (с, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,55 (с, 3H); т.пл. 166-168°C; MS m/z 432,3 [M+H] ⁺
175	N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(2,6,8-триметилимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиримидин-4,6-диамин т.пл. 141-143°C; МС m/z 430,4 [M+H] ⁺
176	N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(2,6,8-триметилимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,40 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,71-7,83 (м, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,31-7,37 (м, 1H), 7,04-7,32 (т, J=70,00 Гц, 1H), 7,07 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,38 (с, 3H); т.пл. 140-141°C; MS m/z 448,4 [M+H] ⁺
251	N-(4-хлорфенил)-5-фтор-2-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 9,88-10,04 (м, 1H), 8,33-8,46 (м, 1H), 7,72 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,48-7,59 (м, 1H), 7,39 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,27-7,34 (м, 1H), 6,34-6,45 (шир.с, 2H), 2,73 (с, 3H); т.пл. 226-229°C; MS m/z 388,2 [M+H] ⁺
252	5-фтор-2-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамин ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон-d ₆) δ м.д. 9,91 (дд, J=2,52, 5,99 Гц, 1H), 8,10 (шир.с, 1H), 7,45-7,58 (д, J=8,83 Гц, 2H), 7,26 (д, J=1,89 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,83 Гц, 2H), 6,23 (шир.с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,70 (с, 3H); т.пл. 204-206°C; MS m/z 384,2 [M+H] ⁺
253	5-фтор-2-(6-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамин т.пл. 210-212°C; МС m/z 368,2 [M+H] ⁺

Пример 15.

5-Хлор-2-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин (соединение 166)



К раствору 2-(2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-4-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-4,6-диамина (76 мг, 0,20 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (29 мг, 0,22 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. В смесь добавляли ледяную воду (5 мл) и насыщенный раствор NaHCO_3 (2 мл). Полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили в атмосфере азота с получением указанного в заголовке соединения (77 мг, 92%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ м.д. 8,40 (1H, с), 7,95-8,00 (1H, м), 7,76-7,83 (2H, м), 7,57 (2H, д, $J=8,51$ Гц), 7,40-7,45 (1H, м), 7,06-7,11 (1H, м), 6,98-7,04 (1H, м), 6,52-6,75 (2H, м), 2,68 (3H, с);

MS m/z 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Дополнительные соединения формулы (I) или их форма, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в соответствии с процедурой примера 15 с использованием подходящих исходных веществ, реагентов и условий реакции.

Соединение	Название и данные
167	5-хлор-2-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ м.д. 8,55 (1H, с) 8,07-8,12 (1H, м) 7,91-7,96 (2H, м) 7,71 (2H, д, $J=8,51$ Гц) 7,58-7,63 (1H, м) 7,13-7,26 (2H, м) 6,80 (2H, шир.с) 3,23-3,30 (2H, м) 1,31 (3H, т, $J=7,41$ Гц); MS m/z 433,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
168	5-хлор-N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамин ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ м.д. 8,31 (1H, с) 8,09-8,13 (1H, м) 7,65-7,71 (2H, м) 7,55-7,60 (1H, м) 7,13-7,25 (4H, м) 6,99 (1H, т, $J=74,40$ Гц) 6,68 (2H, шир.с) 3,19-3,25 (2H, м) 1,28 (3H, т, $J=7,41$ Гц); MS m/z 431,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Биологические примеры

Следующие биологические примеры демонстрируют полезность описанных в настоящем изобретении соединений для ингибирования функции Bmi-1 и снижения уровня белка Bmi-1.

Пример 1.

ИФА Сэндвич-анализ.

Высевание клеток и обработка соединением (день 1).

HT-1080 клетки высевали при концентрации 8000 клеток/лунка (50 мкл) в 96-луночный планшет с культурами тканей. После того, как клетки становились адгезивными (3-4 ч), добавляли 2х разбавленные растворы для разведений испытываемых соединений в 50 мкл DMEM, содержащем 1% ДМСО (конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%), и планшеты инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO_2 в течение 40-48 ч.

Подготовка ИФА планшета с первым антителом (день 2).

Первое антитело (Millipore Mouse, моноклональное к мышиному Bmi-1, клон F6, каталог #05-637), разбавленное до концентрации 2 мкг/мл в PBS, добавляли (100 мкл) в каждую лунку 96-луночного ИФА планшета Nunc MaxiSorp. Планшет накрывали крышкой для планшета и давали выстояться в течение ночи.

Получение клеточного лизата (день 3).

Свежий 1х буфер для лизиса получали в день анализа следующим образом: 1 mM EDTA, 150 mM NaCl, 0,5% Triton-X 100, 10 mM NaF, 20 mM В-глицерофосфат, 1 mM DTT (в PBS, pH 7,2-7,4) и 1х HALT смесь ингибиторов протеаз (Pierce #78410).

Буфер для лизиса 1х (40 мкл) добавляли в каждую лунку и планшет встряхивали в течение 5-10 мин на орбитальном шейкере для осуществления клеточного лизиса, 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, 125,0 пг/мл. Стандартный рекомбинантный белок Bmi-1 (Novus Biologicals PCGF4 Рекомбинантный белок (P01), каталог # H00000648-P01), используемый для получения стандартной кривой, хранили при -80°C. При первой разморозке, стандартный рекомбинантный белок Bmi-1 разбавляли до 10 мкг/мл в блокирующем буфере (1% BSA в PBS; BSA: Научный Каталог Fisher #1600-100). Брали аликвоты и повторно замораживали при -80°C. Аликвоты могут храниться при 4°C и повторно использоваться после первой разморозки, но только в течение 1-2 недель. Стандартный рекомбинантный белок Bmi-1 содержит GST-слитую метку, которая появляется около 70 КДа на Вестерн-блоте.

Анализ ИФА (день 3).

Подготовленный ИФА планшет промывали 3х буфером для промывки (0,05% Tween-20 в PBS). Последнюю промывку удаляли из планшета и планшет промокали насухо. В каждую лунку добавляли блокирующий буфер (300 мкл) (1% BSA в PBS). Планшет накрывали крышкой для планшета и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Блокированный планшет промывали 3х буфером для промывки, затем последнюю промывку удаляли и планшет промокали насухо. Добавляли полученные ранее образцы и стандарты (100 мкл/лунку) и планшет накрывали крышкой для планшета и инкубировали при 4°C в течение ночи.

Анализ ИФА (день 4).

Полученный ИФА планшет удаляли при 4°C, инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем промывали и промокали насухо, как описано ранее для дня 3. Второе антитело (Cell Signalling Кроличье анти-Bmi-1, кат.# 2830), разбавленное до 1:600 в блокирующем буфере, добавляли (100 мкл) в каждую лунку, за исключением лунок, необходимых в качестве фонового контроля. Планшет накрывали крышкой для планшета и инкубировали в течение 1,5 ч при комнатной температуре.

ИФА планшет промывали и промокали насухо, как описано ранее. Третье антитело (Cell Signalling HRP-конъюгированное кроличье анти-IgG (Cell Signalling, кат.#:7074), разбавленное до 1:300 в блокирующем буфере, добавляли (100 мкл) в каждую лунку, за исключением лунок, необходимых в качестве фонового контроля. Планшет инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре.

Планшет промывали и промокали насухо, как описано ранее, затем в каждую лунку добавляли полученный ТМВ субстрат (ТМВ набор субстратов, каталог Pierce #34021) (полученный при смешивании реагентов набора в соотношении 1:1) (100 мкл). Планшет инкубировали в течение 20-30 мин при комнатной температуре в темноте, затем в каждую лунку добавляли стоп-раствор (2 М раствор серной кислоты в воде) (50 мкл). Планшеты считывали при OD450 (экспериментальные) и OD570 (контроль).

Как показано в табл. 1, испытываемые соединения, описанные в настоящем изобретении, имели значения Bmi-1 ИФА EC₅₀ от >0,1 до ≤3 мкМ (одна звездочка), значение EC₅₀ от >0,01 до ≤0,1 мкМ (две звездочки), значение EC₅₀ от >0,001 до ≤0,01 мкМ (три звездочки) или значение EC₅₀ ≤0,001 мкМ (четыре звездочки).

Таблица 1

Соединение	EC ₅₀	Соединение	EC ₅₀	Соединение	EC ₅₀	Соединение	EC ₅₀
1	**	72	**	143	***	214	**
2	*	73	**	144	**	215	*
3	**	74	*	145	***	216	**
4	**	75	*	146	**	217	**
5	*	76	**	147	*	218	***
6	**	77	**	148	*	219	*
7	*	78	**	149	**	220	**
8	*	79	*	150	**	221	*
9	***	80	**	151	**	222	*
10	**	81	**	152	**	223	*
11	*	82	**	153	**	224	**
12	**	83	**	154	*	225	**
13	*	84	*	155	**	226	*
14	*	85	*	156	***	227	**

15	**	86	**	157	**	228	**
16	**	87	*	158	*	229	*
17	*	88	**	159	*	230	*
18	*	89	*	160	**	231	*
19	*	90	*	161	**	232	**
20	*	91	*	162	**	233	**
21	***	92	**	163	**	234	**
22	**	93	**	164	**	235	**
23	*	94	**	165	***	236	*
24	*	95	**	166	*	237	**
25	*	96	*	167	**	238	*
26	*	97	**	168	*	239	**
27	*	98	*	169	*	240	***
28	*	99	*	170	*	241	**
29	**	100	*	171	*	242	***
30	*	101	**	172	*	243	**
31	**	102	**	173	*	244	**
32	*	103	**	174	*	245	**
33	**	104	**	175	*	246	**
34	***	105	**	176	*	247	**
35	*	106	**	177	*	248	**
36	**	107	**	178	*	249	**
37	**	108	*	179	***	250	**
38	*	109	**	180	*	251	*
39	*	110	**	181	**	252	**
40	*	111	**	182	*	253	***
41	*	112	**	183	**	254	**
42	**	113	**	184	***	255	*
43	**	114	**	185	**	256	**
44	*	115	**	186	*	257	**
45	*	116	**	187	*	258	***
46	*	117	**	188	*	259	*
47	*	118	*	189	*	260	*
48	*	119	**	190	*	261	**
49	*	120	**	191	**	262	**
50	**	121	***	192	*	263	**
51	*	122	**	193	**	264	***
52	*	123	***	194	*	265	***

53	*	124	**	195	*	266	**
54	*	125	*	196	***	267	*
55	*	126	**	197	***	268	*
56	*	127	**	198	***	269	*
57	*	128	**	199	***	270	***
58	*	129	**	200	***	271	***
59	*	130	**	201	**	272	**
60	**	131	**	202	*	273	***
61	*	132	**	203	***	274	**
62	**	133	**	204	**	275	**
63	**	134	**	205	***	276	***
64	**	135	**	206	**	277	****
65	**	136	**	207	***	278	*
66	**	137	**	208	***	279	**
67	*	138	**	209	**	280	**
68	**	139	*	210	*	281	***
69	**	140	**	211	*	282	***
70	*	141	**	212	**	283	*
71	**	142	**	213	***	284	**

Пример 2.

Анализ раковых стволовых клеток *in vitro*.

Эффект на ингибирование функции Bmi-1 и снижение уровня белка Bmi-1, оказываемый соединением формулы (I) или его формой, был испытан *in vitro* в педиатрической модели происходящей из ксенотрансплантата опухоли головного мозга Бейлора (BXD) и в клетках из первичных культур пациента (PPC).

Клетки выращивали либо в условиях для измерения общего клеточного роста (таких как в содержащей фетальную бычью сыворотку (FBS) среде в обычных планшетах для культуры ткани), либо в условиях, специфических для роста раковых стволовых клеток (CSC) (низкое содержание сыворотки, неадгезивные планшеты) для оценки эффекта ингибирования Bmi-1 и снижения уровня белка Bmi-1 под действием соединения формулы (I) на эти популяции. Клетки обрабатывали дозами соединения 109, находящимися в предварительно определенном диапазоне, в фиксированные точки времени в течение периода времени от 24 ч до 13 дней. Эффект ингибирования на клеточный рост и жизнеспособность определяли с использованием традиционного метода 2D роста и роста нейросфер с использованием набора для подсчета клеток (CCK) (от компании Dojindo Molecular Technologies, Inc.).

Фиг. 1 демонстрирует эффект соединения 109 в BXD GBM модели, где CSC популяция (как измерено по количеству нейросфер) уменьшалась дозозависимым образом в течение периода времени 13 дней в присутствии указанных концентраций соединения 109.

Фиг. 2 демонстрирует эффект соединения 109 в BXD GBM модели, где CSC популяция (как измерено по количеству нейросфер) универсально уменьшалась в течение периода времени 13 дней в присутствии указанных концентраций соединения 109.

Фиг. 3 демонстрирует эффект соединения 109 в анализе опухолевой области, где 2000 PPC CSC на лунку культивировали либо в стандартных условиях 2D тканевой культуры (с FBS), либо в условиях селективных для CSC роста (неадгезивные, бессывороточные) в течение 13 дней в присутствии указанных концентраций соединения 109. Обе монослойная и нейросферная CSC популяции уменьшались в результате контактирования PPC CSC с соединением 109, представляющим собой соединение формулы (I) или его форму, при концентрациях 62,5 и 15,6 нМ соответственно.

Взятые вместе, данные фиг. 1-3 демонстрируют преимущественное уменьшение популяций раковых стволовых клеток по сравнению с общими клеточными популяциями в результате ингибирования функции Bmi-1 и снижения уровня белка Bmi-1 при помощи соединения формулы (I) или его формы.

Пример 3.

Анализ выживания *in vivo*.

Была разработана животная модель глиобластомы, в которой U87-MG опухолевые клетки вводили путем интракраниальной инъекции пи/пи мышам и давали опухоли установиться в течение 10-дневного периода. Мышам ежедневно вводили носитель, соединение 109 или темозоломид (стандартное средство), как указано. Сравнительные результаты выживания для каждой группы обработки (n=10) введения носителя, соединения 109 и темозоломида показаны на фиг. 4.

Фиг. 4 демонстрирует эффект ежедневного введения соединения 109 по сравнению с темозоломидом, при указанных уровнях доз, на выживание в течение 40-дневного периода времени в ортотопиче-

ской модели глиобластомы. Клетки имплантировали интракраниально "голым" мышам и через 10 дней начинали введение либо носителя, либо соединения 109, либо темозоломида. Соединение 109 продемонстрировало более длительное выживание этих имеющих опухоль мышей по сравнению как с группой введения носителя, так и темозоломида ($p < 0,0001$).

Следующие публикации включены в настоящее изобретение посредством ссылки для любой и всех целей в той степени, как если бы каждая отдельная публикация была полностью изложена в настоящем изобретении.

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. Kupperts, 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,

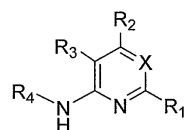
- Bioinformatics*. 19, 2000 (2003).
42. S. Bea et al., *Cancer Res.* 61, 2409 (2001).
 43. G.V. Glinsky, O. Berezovska, A. B. Glinskii, *J. Clin. Invest* 115, 1503-1521 (2005).
 44. K. Mihara et al., *Rinsho Ketsueki* 48, 659 (2007).
 45. J.B. Arnes, K. Collett, L.A. Akslen, *Histopathology* 52, 370 (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, *Онкоген* 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, *Рак легких*. 48:299-306.

Независимо от того, был или нет документ, на который ссылаются в настоящем изобретении, специально и индивидуально указан как включенный посредством ссылки, все документы, на которые имеются ссылки в настоящем изобретении, включены в настоящее изобретение посредством ссылки для любой и всех целей в той степени, как если бы каждый отдельный ссылочный документ был полностью изложен в настоящем изобретении.

Хотя некоторые варианты воплощения были описаны подробно выше, специалистам в данной области будет очевидно, что возможны различные модификации в вариантах воплощения изобретения, без отступления от представленного раскрытия. Предполагается, что все такие модификации охватываются объемом формулы изобретения, представленной в настоящем изобретении.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для ингибирования функции Vmi-1 и снижения уровня Vmi-1 для лечения рака, опосредованного Vmi-1, у нуждающегося в этом субъекта, где формула (I) представляет собой



(I)

где R₁ представляет собой 1H-бензимидазол-1-ил, необязательно замещенный на углеродном кольцевом атоме одним, двумя, тремя или четырьмя R₅ заместителями или на азотном кольцевом атоме заместителем, представляющим собой атом кислорода, с образованием N-оксида;

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

R₂ представляет собой amino;

R₃ представляет собой галоген;

R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями R₆;

R₅ независимо выбран из циано, галогена, нитро, C₁₋₈алкила, галоген-C₁₋₈алкила, гидроксил-C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, C₁₋₈алкокси-C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, amino, (C₁₋₈алкил)₂-amino, C₁₋₈алкилтио, C₃₋₁₄циклоалкила или фенила, где C₃₋₁₄циклоалкил необязательно замещен одним C₁₋₈алкильным заместителем; и

R₆ независимо выбран из циано, галогена, нитро, C₁₋₈алкила, галоген-C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, галоген-C₁₋₈алкокси, C₁₋₈алкилтио, (C₁₋₈алкил)₂-amino или C₁₋₈алкоксикарбонила.

2. Применение соединения для получения лекарственного средства для ингибирования функции Vmi-1 и снижения уровня Vmi-1 для лечения рака, опосредованного Vmi-1, у нуждающегося в этом субъекта, где соединение выбрано из группы, состоящей из

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

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

N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина,

N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина,

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

N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина,

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

2-(2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамина,

2-(2-циклопропил-1H-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамина,

N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина,

N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(2-этил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина,

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

N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(5,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина,

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

N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-2-(4,6-дифтор-2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина,

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

[illegible]

[illegible]

2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамина,

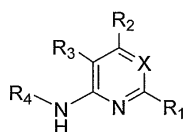
N-(4-хлорфенил)-2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина,
N-(4-хлор-3-фторфенил)-2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина,
5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамина,
5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамина,
5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамина и

2-(6-амино-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина.

3. Применение по п.1, где соединение находится в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами.

4. Применение по п.2, где соединение находится в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами.

5. Фармацевтическая композиция для применения в лечении рака, опосредованного Bmi-1, содержащая эффективное количество соединения формулы (I) в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом, где формула (I) представляет собой



(I)

где R₁ представляет собой 1Н-бензимидазоллил, необязательно замещенный на углеродном кольцевом атоме одним, двумя, тремя или четырьмя R₅ заместителями или на азотном кольцевом атоме заместителем, представляющим собой атом кислорода, с образованием N-оксида;

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

R₂ представляет собой amino;

R₃ представляет собой галоген;

R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями R₆;

R₅ независимо выбран из циано, галогена, нитро, C₁₋₈алкила, галоген-C₁₋₈алкила, гидроксил-C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, C₁₋₈алкокси-C₁₋₈алкила, C₂₋₈алкенила, amino, (C₁₋₈алкил)₂-амино, C₁₋₈алкилтио, C₃₋₁₄циклоалкила или фенила, где C₃₋₁₄циклоалкил необязательно замещен одним C₁₋₈алкильным заместителем; и

R₆ независимо выбран из циано, галогена, нитро, C₁₋₈алкила, галоген-C₁₋₈алкила, C₁₋₈алкокси, галоген-C₁₋₈алкокси, C₁₋₈алкилтио, (C₁₋₈алкил)₂-амино или C₁₋₈алкоксикарбонила.

6. Фармацевтическая композиция для применения в лечении рака, опосредованного Bmi-1, содержащая эффективное количество соединения в смеси с фармацевтически приемлемым эксципиентом, где соединение выбрано из группы, состоящей из

5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина,
N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина,
2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина,
5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина,

N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина,

N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина,

N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина,

N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина,

N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина,

2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина,

2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)фенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамина,

2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(дифторметокси)-3-фторфенил]-5-фторпиримидин-4,6-диамина,

N-[4-(дифторметокси)фенил]-2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина,

[illegible]

[illegible]

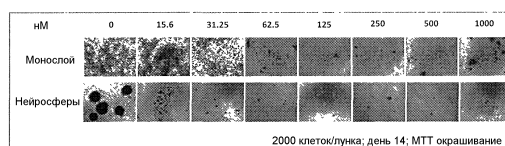
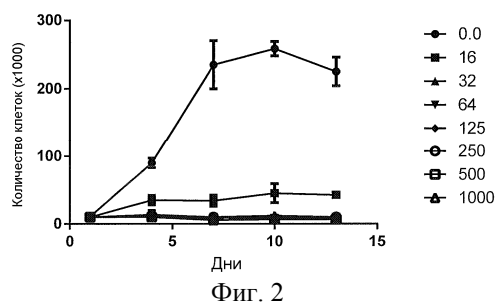
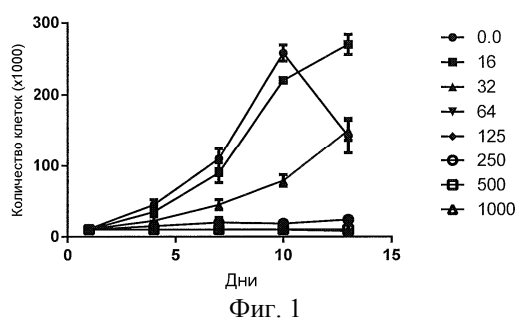
N-(4-хлорфенил)-5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина,
 N-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина,
 N-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-2-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина,
 N-(4-хлор-3-фторфенил)-5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)пиримидин-4,6-диамина,
 2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамина,
 2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамина,
 2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамина,
 N-(4-хлорфенил)-2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина,
 N-(4-хлор-3-фторфенил)-2-(2-этил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина,
 2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамина,
 2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамина,
 2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамина,

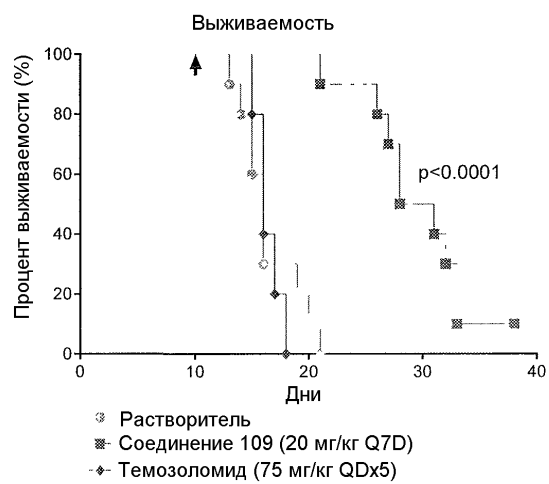
N-(4-хлорфенил)-2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина,
 N-(4-хлор-3-фторфенил)-2-(2-циклопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фторпиримидин-4,6-диамина,
 5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метилфенил)пиримидин-4,6-диамина,
 5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-(4-метоксифенил)пиримидин-4,6-диамина,
 5-фтор-2-(5-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметокси)фенил]пиримидин-4,6-диамина и

2-(6-амино-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-5-фтор-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамина.

7. Применение по п.1, в котором соединение представляет собой 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин.

8. Фармацевтическая композиция по п.5, где соединение представляет собой 5-фтор-2-(6-фтор-2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-N-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-4,6-диамин.





Фиг. 4

