

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192298 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.03(22) Дата подачи заявки
2019.03.22

(51) Int. Cl. C07D 239/94 (2006.01)
C07D 239/95 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР БЕЛОК-БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКА WDR5 НА ОСНОВЕ АНИЛИНА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201910139980.6

(32) 2019.02.26

(33) CN

(86) PCT/CN2019/079160

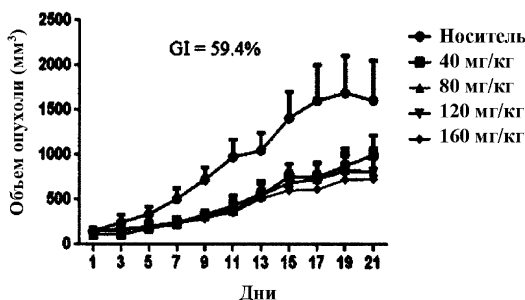
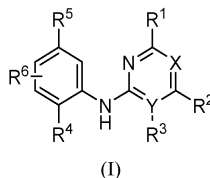
(87) WO 2020/172932 2020.09.03

(71) Заявитель:
ЧАЙНА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ЮНИВЕРСИТИ (CN)

(72) Изобретатель:
Ю Цидун, Го Сяокэ, Чэнь Вэйлинь,
Ли Дундун, Гу Цзин, Сюй Цзюнь,
Чэнь Синь, Цзян Чжэньюй, Сюй
Сяоли (CN)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,
Парамонова К.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) Согласно изобретению раскрыт ингибитор белок-белкового взаимодействия белка WDR5, включая в себя соединение, характеризующееся структурой, представленной общей формулой (I). Эксперименты показывают, что ингибитор действует на белок WDR5 и взаимодействующий с ним белок, включая в себя без ограничения MLL, селективно ингибирует пролиферацию лейкозных клеток, а также ингибирует метилирование H3K4 и экспрессию нижележащего гена Нох/Meis-1 на клеточном уровне. Согласно изобретению также раскрыт способ получения ингибитора и его применения при получении лекарственного средства для лечения острого лейкоза и других родственных заболеваний.



A1

202192298

202192298

A1

ИНГИБИТОР БЕЛОК-БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКА WDR5 НА ОСНОВЕ АНИЛИНА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Описание

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к соединению анилина в медицинской химии, способу его получения и его применению. Как ингибитор белок-белкового взаимодействия белка WDR5 соединение ингибирует уровень гистонметилтрансферазы и экспрессию нижележащего гемопоэтического гена на клеточном уровне, ингибирует рост трансплантированных опухолей у бестимусных мышей на уровне животного и может использоваться для лечения таких заболеваний, как острый лейкоз.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Белок WDR5 включает в себя 334 аминокислоты и содержит 7 повторяющихся доменов WD40. Структурные исследования показали, что повторяющиеся домены WD40 образуют структуру пропеллера с 7 лопастями, каждая из которых включает в себя 4 антипараллельные цепи. Такая структурная особенность позволяет WDR5 взаимодействовать со многими другими белками, например, WDR5-MLL1, WDR5-MYC и WDR5-MOF/HAT. WDR5 также может связываться с H3K4me2. Исследования показали, что WDR5 может стабилизировать или собирать комплекс, связанный с VISA (вирус-индуцированный сигнальный адаптер), и играет важную роль в иммунном ответе интерферона I типа и противовирусном врожденном иммунном ответе. Белок WDR5 также экспрессируется в высокой степени при раке мочевого пузыря и способствует пролиферации, самообновлению и устойчивости к химиотерапии клеток рака мочевого пузыря путем активации экспрессии H3K4me3. Как важный кофактор WDR5 участвует в регулируемой N-Myc активации транскрипции и онкогенезе. Ингибирование белка WDR5 является новой мишенью для лечения нейробластомы с амплифицированным MYCN.

Метилирование гистонов играет ключевую роль во многих биологических процессах и является важным содержанием исследований в области эпигенетической регуляции. MLL1 представляет собой метилтрансферазу лизина 4 гистона H3 (H3K4). Ген *MLL1* транслоцируется и реаранжируется с образованием слитого гена, который экспрессирует онкогенный слитый белок MLL, чтобы вызвать лейкоз смешанного происхождения (MLL1, острый миелоидный лейкоз и острый лимфатический лейкоз). Общепринятая химиотерапия для лечения лейкоза, вызванного аномалией MLL, является

нежелательной с плохим прогнозом. Таргетного лекарственного средства в настоящее время не существует. Следовательно, существует острая необходимость в разработке нового терапевтического средства для лечения биологических свойств заболевания.

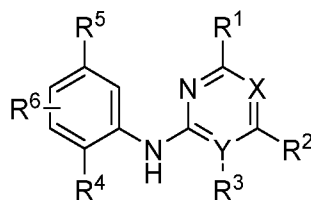
Хромосомная транслокация MLL1 происходит только на моноаллельном гене, также существует MLL1 дикого типа. MLL1 дикого типа и его слитый белок совместно участвуют в возникновении и развитии лейкоза смешанного происхождения, причем ферментативная активность MLL1 дикого типа является решающей для индукции лейкоза слитым белком MLL1. Следовательно, специфическое ингибирование ферментативной активности MLL1 дикого типа может обеспечить эффект лечения лейкоза.

Присутствующий сам по себе MLL1 характеризуется очень низкой каталитической активностью и может катализировать только метилирование H3K4. Когда MLL1 образует основной комплекс с WDR5, RbBP5, Ash2L и DPY30, активность ферментативного катализа значительно усиливается, особенно каталитическая активность для H3K4me2. Как мост, связывающий С-концевой мотив WIN в MLL1 с другими белками, WDR5 играет ключевую роль в образовании комплекса. Следовательно, препятствие белок-белковому взаимодействию WDR5 с использованием микромолекулярного ингибитора является эффективным способом ингибирования активности ферментативного катализа MLL1, тем самым ингибируя экспрессию нижележащих генов *Hox* и *Meis-1* и тем самым блокируя прогрессирование лейкоза.

Сущность настоящего изобретения

Цель раскрытия: Целью настоящего раскрытия является получение ингибитора белок-белкового взаимодействия белка WDR5, который ингибирует уровень гистонметилтрансферазы и экспрессию нижележащего гемопоэтического гена на клеточном уровне и ингибирует рост трансплантированных опухолей у бестимусных мышей на уровне животного; и его применение при лечении лекарственным средством по показанию, связанному с функцией фермента MLL. Ингибитор можно использовать для лечения таких заболеваний, как острый лейкоз.

Техническое решение: Согласно настоящему раскрытию предусмотрено микромолекулярное соединение, которое может препятствовать белок-белковому взаимодействию WDR5, ингибирует каталитическую активность MLL1 для переноса метила и отрицательно регулирует уровни экспрессии генов *Hox* и *Meis-1*, препятствуя белок-белковому взаимодействию WDR5, тем самым вызывая апоптоз лейкозных клеток, для применения при лечении острого лейкоза. Соединение согласно настоящему раскрытию характеризуется следующей структурой:



где X представляет собой CH или N;

Y представляет собой C или N;

R¹, R² и R³ являются идентичными друг другу или отличаются друг от друга, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующего: водород, C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₆ алкил, замещенный следующим: C₁-C₆ алкокси, нитро, галоген, циано, альдегидная группа, гидроксил, -NR⁷R⁸, или , образованный путем связывания R² и R³, где R⁷ и R⁸ являются идентичными друг другу или отличаются друг от друга, и каждый независимо представляет собой водород, или C₁-C₄ алкил, или 3-7-членный азотистый гетероцикл, образованный путем связывания R⁷ и R⁸;

R⁴ представляет собой морфолинил, пиперазинил, 4-замещенный пиперазинил, 4-замещенный гомопиперазинил, 3-замещенный пиперазинил или 2-замещенный пиперазинил, где заместитель представляет собой C₁-C₄ алкил, 3-7-членный циклоалкил, гидроксиалкил или фенил;

R⁵ представляет собой следующее: нитро, amino, фенил, замещенный фенил, 5 - 6-членный кислородный или азотистый ароматический гетероцикл, замещенный 5 - 6-членный кислородный или азотистый ароматический гетероцикл или -NHCOR⁹, где R⁹ представляет собой гидроксил, C₁-C₆ алкокси, фенил, замещенный фенил, 5 - 6-членный кислородный или азотистый ароматический гетероцикл или замещенный 5 - 6-членный кислородный или азотистый ароматический гетероцикл, где заместитель представляет собой C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкокси, галоген, циано, -NHCOR¹⁰, -CONR¹¹R¹² или -COOR¹⁰, где R¹⁰ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ amino-замещенный алкил, 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл или фенил; и R¹¹ и R¹² независимо представляют собой водород, C₁-C₆ алкил, фенил или замещенный фенил, замещенный или незамещенный 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл или 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл, образованный с помощью R¹¹ и R¹²;

и

R⁶ представляет собой водород, галоген, метил, трифторметил, аминогруппу или замещенную аминогруппу, где заместитель представляет собой C₁-C₄ алкил или аллил;

R¹, R² и R³ являются идентичными друг другу или отличаются друг от друга, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из следующего: водород, галоген, метил,

нитро, циано, альдегидная группа, метоксил, $-NR^7R^8$, или , образованный путем связывания R^2 и R^3 , где R^7 и R^8 являются идентичными друг другу или отличаются друг от друга, и каждый независимо представляет собой водород, или C_1 - C_4 алкил, или 3-5-членный азотистый гетероцикл, образованный путем связывания R^7 и R^8 ;

R^4 представляет собой предпочтительно морфолинил, пиперазинил или 4-замещенный пиперазинил, где заместитель представляет собой метил, этил, циклопропил, гидроксиэтил или фенил;

R^5 представляет собой предпочтительно следующее: нитро, amino, $-NHCO R^9$, фурил, пиримидинил, пиридинил, замещенный триазилил или замещенный фенил, где заместитель представляет собой моно- или дизамещенный галоген, $-NHCOR^{10}$, $-CONR^{11}R^{12}$ или $-COOR^{10}$, где R^9 представляет фенил; R^{10} представляет водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 amino-замещенный алкил, 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл или фенил; и R^{11} и R^{12} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, фенил или замещенный фенил, замещенный или незамещенный 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл или 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл, образованный путем связывания R^{11} и R^{12} .

Настоящее раскрытие дополнительно относится к фармацевтически приемлемой соли соединения (I) и его сольвату, которые обладают такими же фармакологическими эффектами, как и соединение (I).

Согласно настоящему раскрытию предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение (I) или его фармацевтическую соль или сольват и один или несколько фармацевтических носителей, разбавителей и вспомогательных веществ.

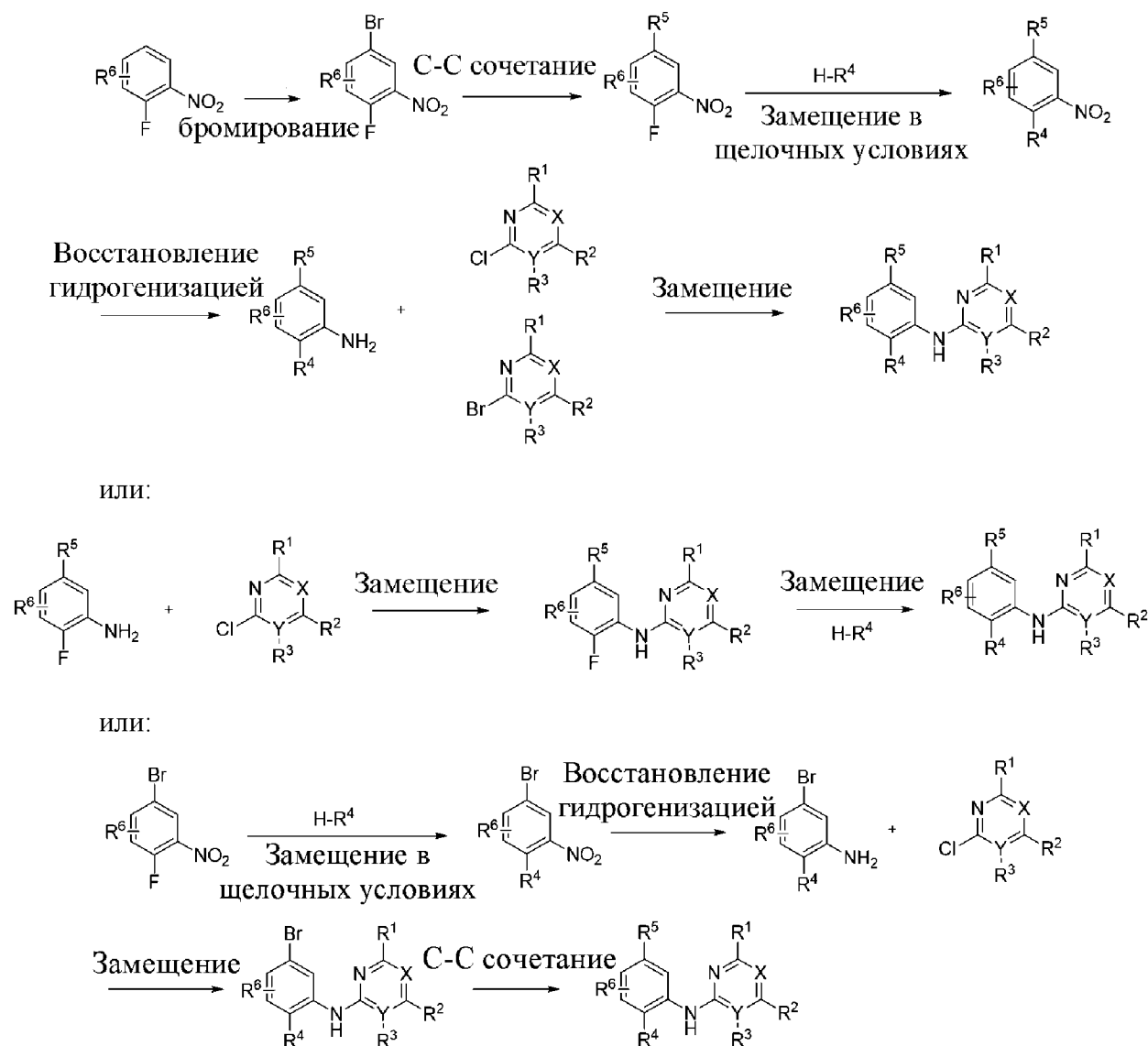
Согласно настоящему раскрытию дополнительно предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтической соли или сольвата в получении лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного ферментом, путем ингибирования белок-белкового взаимодействия белка WDR5. Заболевание, например лейкоз, ассоциированный с геном MLL, можно лечить путем ингибирования ферментативной активности MLL1.

Клинически используемая доза соединения согласно настоящему раскрытию составляет от 0,01 мг до 1000 мг/день или может отклоняться от этого диапазона в зависимости от тяжести заболевания или различных лекарственных форм.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) может содержать щелочную функциональную группу, приемлемую для образования соли. Типичные соли включают в себя фармацевтическую соль неорганической кислоты, включая в себя гидрохлорид, гидробромид и сульфат; и фармацевтическую соль

органической кислоты, предпочтительно включая в себя ацетат, трифторацетат, лактат, сукцинат, фумарат, малеат, цитрат, бензоат, метансульфонат, п-бензоат или п-толуолсульфонат.

Кроме того, согласно настоящему раскрытию также раскрыт способ получения родственного соединения формулы (I), включая в себя следующие способы:



Благоприятные эффекты: Соединение анилина согласно настоящему раскрытию обладает сильной ингибирующей активностью белок-белкового взаимодействия белка WDR5, может снижать активность ферментативного катализа MLL1, подавляет экспрессию генов *Hox* и *Meis-1* на клеточном уровне и является применимым при лечении показания, связанного с функцией фермента WDR5. Соответствующее показание относится к гематологической опухоли, включая в себя такие заболевания, как острый лейкоз.

Краткое описание графических материалов

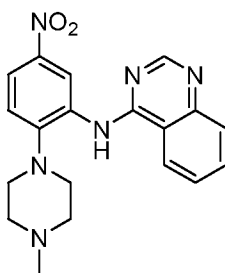
На фиг. 1 показан эффект указанного в заголовке соединения примера 72 на активность внутриклеточного ферментативного катализа MLL1, как определено в эксперименте вестерн-блоттинг;

На фиг. 2 показана отрицательная регуляция указанного в заголовке соединения примера 72 внутриклеточной экспрессии генов *Hoxa9* и *Meis-1*, как обнаружено с помощью эксперимента ОТ-ПЦР; и

На фиг. 3 показан уровень ингибирования указанного в заголовке соединения примера 72 опухоли на уровне животного, обнаруженный с использованием модели ксенотрансплантата MV4-11 у бестимусной мыши.

Подробное описание настоящего изобретения

Пример 1



N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)хиназолин-4-амин

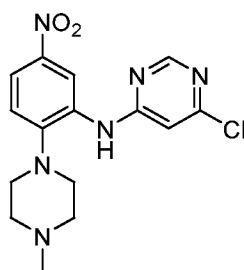
Стадия 1: Получение 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофениламина

2-фтор-5-нитрофениламин (2 г, 12,8 ммоль) растворяли в DMF (20 мл) и затем добавляли DIPEA (3,3 г, 25,6 ммоль) и 1-метилпиперазин (25,6 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 8 ч. 100 мл воды добавляли к реакционной смеси, которую экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и перегоняли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали с помощью CH₃CN с получением желтого твердого вещества. Выход: 53,0%; т. п. (точка плавления) 200 °С-202 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,53 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,42 (dd, *J*=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,58 (s, 4H), 2,24 (s, 3H). МСВР (масс-спектрометрия высокого разрешения, HRMS) (ИЭР (ионизация электрораспылением, ESI)): рассчитано для *m/z* C₁₁H₁₇N₄O₂, [M+H]⁺ 237,1316, обнаружено 237,1342.

Стадия 2: Получение указанного в заголовке соединения *N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)хиназолин-4-амина

2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофениламин (0,2 г, 0,846 ммоль) растворяли в изопропанолe (10 мл) и затем добавляли 1 мл концентрированной HCl и 4-хлорхиназолин (0,27 г, 1,69 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь перегоняли при пониженном давлении до выпадения в осадок твердого вещества, охлаждали и фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре промывали изопропанолом (5 мл × 3) и сушили с получением желтого твердого вещества. Выход: 63,5%; т. п. > 250 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=10,0 Гц, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,30 (s, *J*=8,8 Гц, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,32 (s, 4H), 2,13 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₁₉H₂₀N₆O₂, [M+H]⁺ 365,1720, обнаружено 365,1722. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=7,772 мин, 99,16 %.

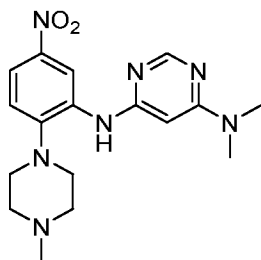
Пример 2



6-хлор-*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-4-амин

Следуя способу, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 4,6-дихлорпиримидином (1,69 ммоль) с получением желтого твердого вещества. Выход: 65,8%; т. п. 169 °C-171 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,02 (dd, *J*=8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,23 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,04 (t, *J*=4,6 Гц, 4H), 2,35 (t, *J*=4,7 Гц, 4H), 2,16 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₁₅H₁₇ClN₆O₂, [M+H]⁺ 349,1174, обнаружено 349,1177. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=6,097 мин, 96,84%.

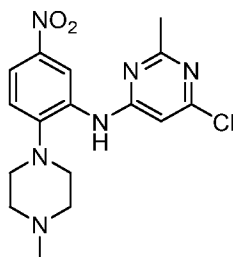
Пример 3



N,N'-диметил-*N''*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-4,6-диамин

Указанное в заголовке соединение примера 2 (0,35 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и затем добавляли DIPEA (1,5 ммоль) и диметиламин (1 ммоль). Смесь выдерживали при 120 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (10 мл × 3) и затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали под вакуумом и подвергали центробежной сушке. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол = 50:1) с получением желтого твердого вещества. Выход: 49,5%; т. п. 152 °С-154 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,80 (dd, *J*=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,06 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,03 (s, 6H), 2,94 (t, *J*=4,8 Гц, 4H), 2,65-2,48 (m, 4H), 2,30 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₁₇H₂₃N₇O₂, [M+H]⁺ 358,1986, обнаружено 358,1992. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=4,709 мин, 99,20%.

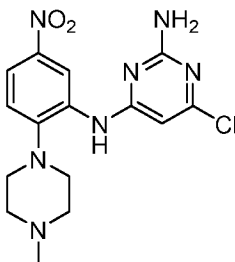
Пример 4



6-хлор-2-метил-*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-4-амин

Следуя способу, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 4,6-дихлор-2-метилпиримидином с получением желтого твердого вещества. Выход: 44,8%; т. п. 196 °С-198 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,09 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,97 (dd, *J*=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,02 (t, *J*=4,8 Гц, 4H), 2,65-2,61 (m, 7H), 2,40 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₁₆H₁₉ClN₆O₂, [M+H]⁺ 363,1331, обнаружено 363,1335. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=8,574 мин, 97,99%.

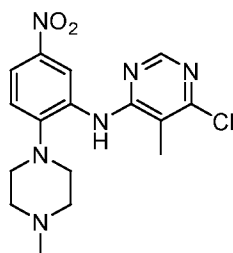
Пример 5



6-хлор-*N*⁴-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамин

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 4,6-дихлор-2-аминопиримидином с получением желтого твердого вещества. Выход: 77,6%; т. п. 248 °C-251 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,13 (s, 1H), 7,94 (dd, $J=8,7$, 2,6 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,00 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,64 (s, 4H), 2,41 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364,1283, обнаружено 364,1289. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=5,850$ мин, 97,14%.

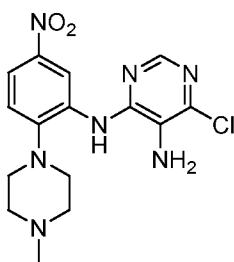
Пример 6



6-хлор-5-метил-*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-4-амин

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 4,6-дихлор-5-метилпиримидином с получением желтого твердого вещества. Выход: 60,5%; т. п. 259 °C-261 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,55 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (dd, $J=8,7$, 2,7 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,02 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,66 (s, 4H), 2,42 (s, 6H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363,1331, обнаружено 363,1349. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=7,673$ мин, 97,05%.

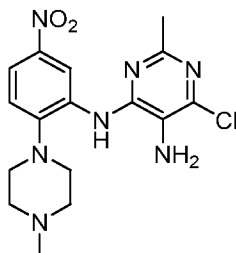
Пример 7



6-хлор-*N*⁴-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-4,5-диамин

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 4,6-дихлор-5-аминопиримидином с получением желтого твердого вещества. Выход: 84,7%; т. п. 185 °C-187 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,65 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,27 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,91 (br s, 4H), 2,47 (br s, 4H), 2,20 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364,1283, обнаружено 364,1286. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=6,581$ мин, 98,22%.

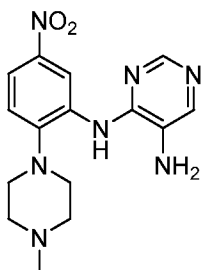
Пример 8



6-хлор-2-метил- N^4 -(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-4,5-диамин

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 4,6-дихлор-2-метил-5-аминопиримидином с получением желтого твердого вещества. Выход: 67,8%; т. п. 248 °С-250 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (dd, $J=8,8, 2,8$ Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,98 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,46 (s, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378,1440, обнаружено 378,1440. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=6,251$ мин, 97,99%.

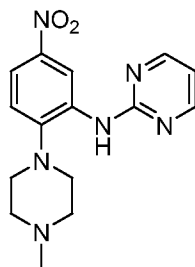
Пример 9



N^4 -(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-4,5-диамин

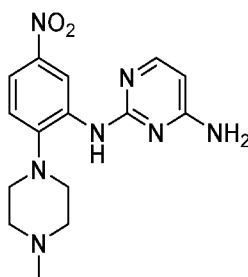
Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 4-хлор-5-аминопиримидином с получением желтого твердого вещества. Выход: 43,7%; т. п. > 250 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,25 (s, 1H), 7,82 (dd, $J=7,4, 1,9$ Гц, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,04 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,20 (t, $J=5,3$ Гц, 4H), 2,98 (t, $J=5,3$ Гц, 4H), 2,60 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330,1673, обнаружено 330,1675. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=7,673$ мин, 97,05%.

Пример 10

*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-2-амин

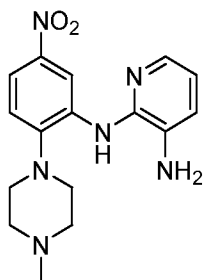
Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 2-бромпиримидином с получением желтого твердого вещества. Выход: 57,5%; т. п. 195 °С-197 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,47 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 3,0$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,85 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,04 (t, $J = 5,6$ Гц, 4H), 2,70 (br s, 4H), 2,42 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,1564, обнаружено 315,1566. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=16,340$ мин, 96,09%.

Пример 11

*N*²-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-2,4-диамин

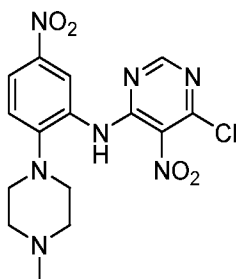
Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 2-хлорпиримидин-4-амином с получением желтого твердого вещества. Выход: 45,7%; т. п. 210 °С-212 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,30 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,81 (br s, 2H), 6,03 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 2,93 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,54 (br s, 4H), 2,26 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330,1673, обнаружено 330,1679. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=6,354$ мин, 96,85%.

Пример 12

*N*²-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиридин-2,3-диамин

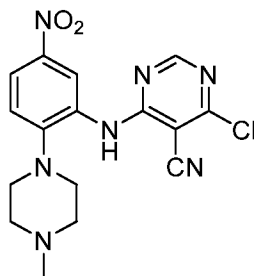
Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 2-хлорпиридин-3-амином с получением желтого твердого вещества. Выход: 36,6%; т. п. 210 °С-212 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 6,75 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,90 (t, *J* = 4,8 Гц, 4H), 2,54 (s, 4H), 2,25 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₁₅H₂₀N₆O₂, [M+H]⁺ 329,1720, обнаружено 329,1722. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=4,151 мин, 95,29%.

Пример 13

6-хлор-*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)-5-нитропиримидин-4-амин

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 4,6-дихлор-5-нитропиримидином с получением желтого твердого вещества. Выход: 53,2%; т. п. > 250 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 7,62 (t, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,52 (br s, 4H), 2,42 (br s, 4H), 2,22 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₁₅H₁₆ClN₇O₄, [M+H]⁺ 394,0671, обнаружено 394,0674. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=6,083 мин, 97,01%.

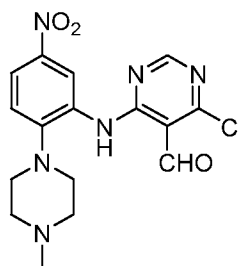
Пример 14



4-хлор-6-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)амино)пиримидин-5-карбонитрил

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрилом с получением желтого твердого вещества. Выход: 82,7%; т. п. > 250 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,39 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (dt, $J = 9,0, 3,1$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 3,21 (br s, 4H), 2,84 (br s, 4H), 2,47 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,1133, обнаружено 374,1135. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=5,679$ мин, 98,83%.

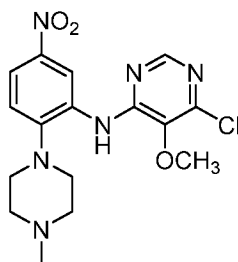
Пример 15



4-хлор-6-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)амино)пиримидин-5-карбальдегид

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегидом с получением желтого твердого вещества. Выход: 75,9%; т. п. > 250 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,93 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,01 (dt, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Гц, 1H), 3,04-2,87 (m, 4H), 2,56 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,26 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377,1130, обнаружено 377,1132. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=6,472$ мин, 98,17%.

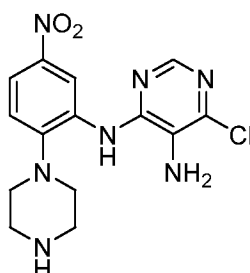
Пример 16



6-хлор-5-метоксил-*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-4-амин

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 1, 4-хлорхиназолин заменяли 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегидом с получением желтого твердого вещества. Выход: 88,9%; т. п. > 250 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,59 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,06-2,97 (m, 4H), 2,67 (br s, 4H), 2,42 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₁₆H₁₉ClN₆O₃, [M+H]⁺ 379,1280, обнаружено 379,1286. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=6,614 мин, 95,68%.

Пример 17



6-хлор-*N'*-(5-нитро-2-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4,5-диамин

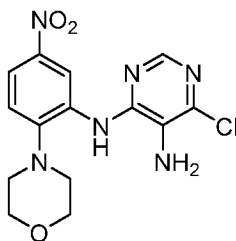
Стадия 1: Получение 6-хлор-*N'*-(2-фтор-5-нитрофенил)пиримидин-4,5-диамина

2-фтор-5-нитрофениламин (2 г, 12,8 ммоль) растворяли в изопропанол (50 мл) и затем добавляли 2 мл концентрированной серной кислоты и 4,6-дихлор-5-аминопиримидин (25,6 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь центрифугировали до выпадения в осадок твердого вещества, охлаждали до выпадения в осадок твердого вещества и фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре промывали изопропанолом (5 мл × 3) и сушили с получением желтого твердого вещества. Выход: 59,5%; т. п. 209 °C-211 °C; ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,65-8,62 (m, 1H), 8,06-8,03 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 5,54 (s, 2H). *m/z* (ЭИ-МС): 284,1 [M]⁺.

Стадия 2: Получение целевого продукта, 6-хлор-*N*⁴-(5-нитро-2-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4,5-диамина

6-хлор-*N*⁴-(2-фтор-5-нитрофенил)пиримидин-4,5-диамин (0,35 ммоль) растворяли в 5 мл DMF и затем добавляли DIPEA (1,5 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,0 ммоль). Смесь выдерживали при 50 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (10 мл × 3) и затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и подвергали центробежной сушке с получением неочищенного продукта, который растворяли в дихлорметан (20 мл) и затем по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия до тех пор, пока не перестанут образовываться пузырьки, экстрагировали этилацетатом и подвергали центробежной сушке с получением желтого твердого вещества, которое промывали с помощью CH₃CN и сушили. Выход: 65,6%; т. п. > 250 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (br s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,21 (s, 4H), 3,42 (t, *J* = 6,0 Гц, 4H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₁₄H₁₇ClN₇O₂, [M+H]⁺ 350,1127, обнаружено 350,1131. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=4,069 мин, 96,17%.

Пример 18

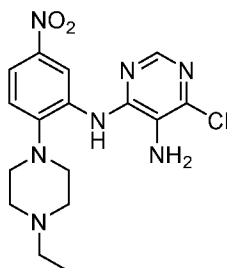


6-хлор-*N*⁴-(2-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-4,5-диамин

6-хлор-*N*⁴-(2-фтор-5-нитрофенил)пиримидин-4,5-диамин (0,35 ммоль) растворяли в 5 мл DMF и затем добавляли DIPEA (1,5 ммоль) и морфолин (1,0 ммоль). Смесь выдерживали при 50 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (10 мл × 3) и затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и подвергали центробежной сушке с получением неочищенного продукта, который промывали с помощью CH₃CN и сушили. Выход: 71,4%; т. п. > 250 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,08-7,86 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,73 (s, 4H), 2,99 (s, 4H). МСВР

(ИЭР): рассчитано для m/z $C_{14}H_{16}ClN_6O_3$, $[M+H]^+$ 351,0967, обнаружено 351,0967. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=7,041$ мин, 98,84%.

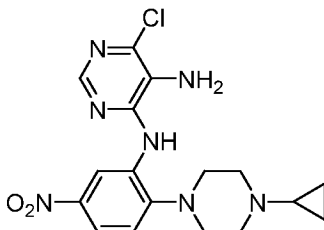
Пример 19



6-хлор- N^4 -(2-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-4,5-диамин

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 18, морфолин заменяли 1-этилпиперазином с получением желтого твердого вещества. Выход: 46,7%; т. п. 185 °C-187 °C; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,34 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (dt, $J = 8,8, 2,7$ Гц, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,08-2,93 (m, 4H), 2,70 (s, 4H), 2,53 (qd, $J = 7,2, 2,7$ Гц, 2H), 1,16 (td, $J = 7,3, 2,7$ Гц, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $C_{16}H_{21}ClN_7O_2$, $[M+H]^+$ 378,1440, обнаружено 348,1449. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=4,542$ мин, 97,65%.

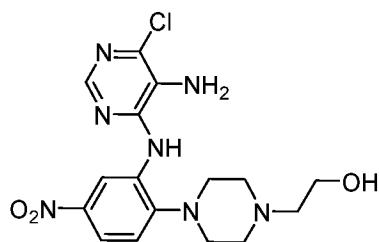
Пример 20



6-хлор- N^4 -(2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-4,5-диамин

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 18, морфолин заменяли 1-циклопропилпиперазином с получением желтого твердого вещества. Выход: 58,9%; т. п. 223 °C-225 °C; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,35 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Гц, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,96 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,87 (s, 4H), 1,78-1,71 (m, 1H), 0,56-0,51 (m, 2H), 0,49-0,44 (m, 2H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $C_{17}H_{21}ClN_7O_2$, $[M+H]^+$ 390,1440, обнаружено 390,1446. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=4,811$ мин, 99,31%.

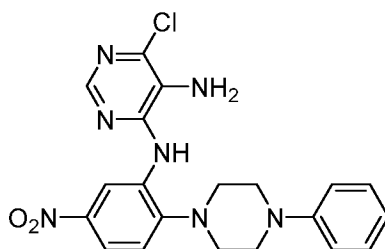
Пример 21



2-(4-(2-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 18, морфолин заменяли 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-олом с получением желтого твердого вещества. Выход: 76,4%; т. п. 202 °С-204 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,33 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,64-2,46 (m, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,78 (s, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,57 (s, 1H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394,1389, обнаружено 394,1387. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R =7,347 мин, 96,12%.

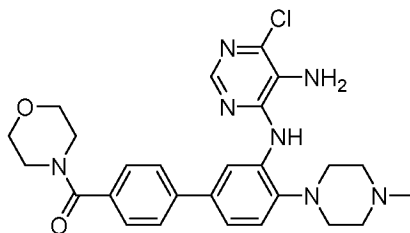
Пример 22



6-хлор- N^4 -(5-нитро-2-(4-фенилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4,5-диамин

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 18, морфолин заменяли 1-фенилпиперазином с получением желтого твердого вещества. Выход: 76,4%; т. п. > 250 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,39 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,06-6,90 (m, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,44 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 3,16 (t, J = 4,9 Гц, 4H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426,1440, обнаружено 426,1449. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R =4,905 мин, 95,52%.

Пример 23



(3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(морфолино)метанон

Стадия 1: Получение метил-4'-фтор-3'-нитро-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилата

4-бром-1-фтор-2-нитробензол (5,0 г, 22,8 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл) и раствор добавляли к (4-(метоксилкарбонил)фенил)борной кислоте (27,3 ммоль). Добавляли карбонат цезия (14,8 г, 45,6 ммоль) и каталитическое количество $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч в защитной атмосфере N_2 . Реакционную смесь фильтровали для удаления катализатора и карбоната цезия и подвергали центробежной сушке с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (дихлорметан: метанол = 50:1) с получением белого твердого вещества. Выход: 69,9%; т. п. 145 °С-147 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,31-8,13 (m, 3H), 7,88-7,59 (m, 1H), 8,28 (m, 3H), 7,42-7,36 (m, 1H), 3,94 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 276,2 $[\text{M}]^+$.

Стадия 2: Получение метил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата

Следуя способу получения, описанному на стадии 1 примера 1, 2-Ф-5-нитрофениламин заменяли метил-4'-фтор-3'-нитро-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилатом с получением желтого твердого вещества. Выход: 93,8%; т. п. 130 °С-132 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,11 (dd, $J=6,8, 1,9$ Гц, 2H), 8,05 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,21 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,16 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 2,61 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 2,38 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 356,2 $[\text{M}]^+$.

Стадия 3: Получение метил-3'-амино-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилата

Метил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат (12,9 ммоль) растворяли в метаноле и добавляли каталитическое количество Pd/C . Смесь перемешивали в защитной атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и подвергали центробежной сушке с получением серо-

белого твердого вещества. Выход: 90,4 %; т. п. 229 °С-231 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,61 ((dd, $J = 6,7, 1,8$ Гц, 2H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,01 (t, $J = 4,4$ Гц, 4H), 2,61 (s, 4H), 2,38 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 326,2 $[\text{M}]^+$.

Стадия 4: Получение метил-3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилата

4,6-дихлор-5-нитропиримидин (7,40 г, 38,11 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и затем добавляли триэтиламин (3,17 мл, 22,86 ммоль). Раствор метил-3'-амино-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилата в тетрагидрофуране добавляли по каплям при 0 °С, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь подвергали центробежной сушке с получением неочищенного продукта, который разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=100:1) с получением желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество растворяли в этилацетате и затем добавляли SnCl_2 (3 $\times$ экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия до тех пор, пока не перестанут образовываться пузырьки, и фильтровали под вакуумом. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (4 $\times$ 20 мл) и фильтрат экстрагировали этилацетатом (4 $\times$ 50 мл). Органические слои объединяли, сушили и подвергали центробежной сушке с получением серо-белого твердого вещества. Выход: 45,7%; т. п. 209°С-210 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,53-8,42 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 3H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,57 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,87 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,24 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 453,2 $[\text{M}]^+$.

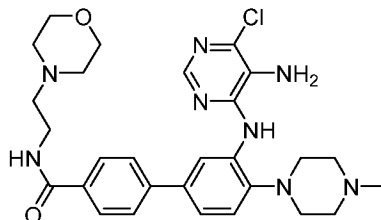
Стадия 5: Получение 3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты

Метил-3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилат растворяли в метаноле (50 мл) и затем добавляли гидроксид лития (1 М, 10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, добавляли 1 М HCl до тех пор, пока не выпадет в осадок большое количество твердого вещества, фильтровали под вакуумом и сушили с получением белого твердого вещества. Выход: 80,0%; т. п. > 250 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,33-8,28 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,13-7,11 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,35 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,24 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 439,3 $[\text{M}]^+$.

Стадия 6: Получение целевого продукта, 3"-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4"-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(морфолино)метанона

Метил-3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-((4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилат (0,1 г, 0,26 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и затем добавляли конденсирующий агент BOP (0,22 г, 0,49 ммоль) и триэтиламин (0,12 мл, 0,88 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем добавляли морфолин (0,39 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, подвергали центробежной сушке, разделяли и очищали колоночной хроматографией (дихлорметан: метанол = 50:1) с получением белого твердого вещества. Выход: 67,8%; т. п. 225 °C- 227 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,49 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,35 (s, 4H), 2,98-2,90 (s, 4H), 2,64 (s, 4H), 2,34 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₆H₃₀ClN₇O₂, [M+H]⁺ 508,2222, обнаружено 508,2223. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 3,507 мин, 98,81%.

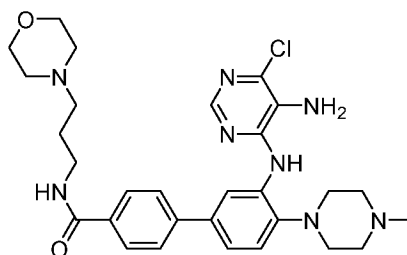
Пример 24



3"-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4"-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)-[1,1'-бифенил]-зол-4-карбоксамида

Следуя способу получения, описанному на стадии 6 примера 23, морфолин заменяли 2-морфолиноэтил-1-амином с получением белого твердого вещества. Выход: 55,8%; т. п. 230 °C-232 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,27-8,22 (m, 2H), 7,92-7,90 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,40-3,34 (m, 4H), 2,90 (s, 4H), 2,61 (s, 4H), 2,44 (s, 4H), 2,31 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₈H₃₅ClN₈O₂, [M+H]⁺ 551,2644, обнаружено 551,2639. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 3,196 мин, 98,91%.

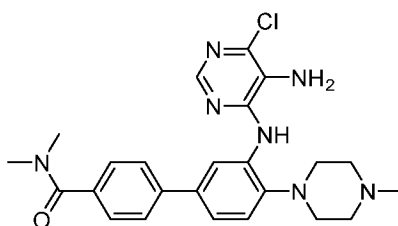
Пример 25



3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-морфолинопропил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид

Следуя способу получения, описанному на стадии 6 примера 23, морфолин заменяли 3-морфолинопропил-1-амином с получением белого твердого вещества. Выход: 48,9%; т. п. 210 °С-212 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,53-8,42 (m, 1H), 8,28 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 3H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,57 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,51-2,49 (m, 4H), 2,37-2,32 (m, 6H), 2,24 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_8\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 565,2801, обнаружено 565,2801. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 3,974$ мин, 96,00%.

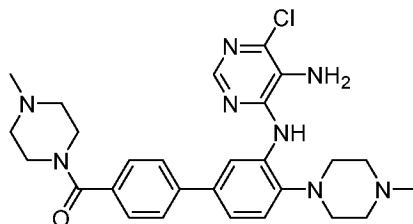
Пример 26



3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-N,N-диметил-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

Следуя способу получения, описанному на стадии 6 примера 23, морфолин заменяли диметиламином с получением белого твердого вещества. Выход: 78,9%; т. п. 142 °С-145 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,24 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,56-7,41 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,19-3,97 (m, 10H), 2,75 (s, 4H), 2,43 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466,2117, обнаружено 466,2121. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 2,489$ мин, 95,56%.

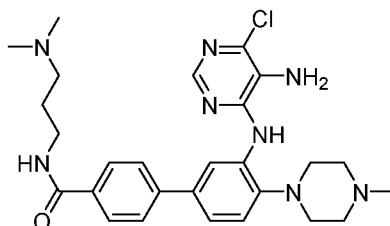
Пример 27



(3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон

Следуя способу получения, описанному на стадии 6 примера 23, морфолин заменяли 1-метилпиперазином с получением белого твердого вещества. Выход: 56,9%; т. п. > 250 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (d, $J = 13,6$ Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,35 (s, 4H), 2,98-2,90 (s, 4H), 2,64 (s, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_8\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521,2937, обнаружено 521,2937. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 4,094$ мин, 98,10%.

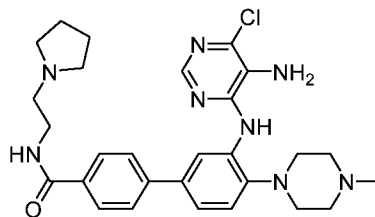
Пример 28



3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-*N*-(3-(диметиламино)пропил)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

Следуя способу получения, описанному на стадии 6 примера 23, морфолин заменяли N^1, N^1 -диметил-1,3-диамином с получением белого твердого вещества. Выход: 38,9%; т. п. 232 °С-234 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,66 (s, 1H), 8,26-8,20 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 3H), 7,73 (d, $J = 9,8$ Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,08-2,90 (m, 8H), 2,77 (s, 6H), 2,50 (s, 4H), 1,90 (s, 4H), 1,28-1,23 (m, 2H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClN}_8\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 523,2695, обнаружено 523,2695. ВЭЖХ (90% метанол в воде): $t_R = 3,409$ мин, 98,88%.

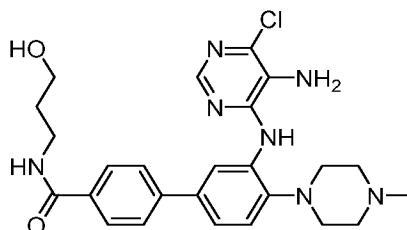
Пример 29



3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксами́д

Следуя способу получения, описанному на стадии 6 примера 23, морфолин заменяли 2-(пиримидин-1-ил)этан-1-амином с получением белого твердого вещества. Выход: 37,8%; т. п. 241 °С-243 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,67 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 3H), 7,73 (d, $J = 9,8$ Гц, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 6H), 3,12 (s, 4H), 2,54 (s, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,93 (s, 4H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_8\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 535,2695, обнаружено 535,2690. ВЭЖХ (100% метанол): $t_R = 7,516$ мин, 98,64%.

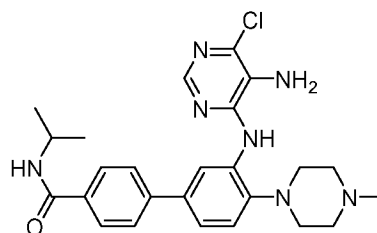
Пример 30



3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-*N*-(3-гидроксилпропил)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксами́д

Следуя способу получения, описанному на стадии 6 примера 23, морфолин заменяли 3-аминопропан-1-олом с получением белого твердого вещества. Выход: 50,7%; т. п. 189 °С-192 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,45 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,30-8,19 (m, 2H), 7,93-7,90 (m, 3H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 1H), 3,51-3,45 (m, 4H), 2,88 (s, 4H), 2,52-2,50 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 2H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496,2222, обнаружено 496,2217. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 2,384$ мин, 96,63%.

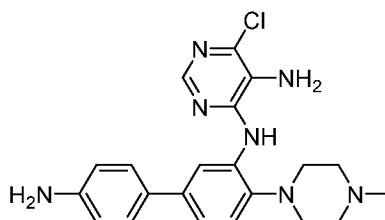
Пример 31



3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-*N*-изопропил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

Следуя способу получения, описанному на стадии 6 примера 23, морфолин заменяли пропан-2-амином с получением белого твердого вещества. Выход: 63,8%; т. п. 184 °С-186 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,27-8,22 (m, 2H), 7,91 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,33 (s, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,82 (s, 3H), 1,18 (s, 6H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480,2279, обнаружено 480,2276. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 3,601$ мин, 96,77%.

Пример 32



Стадия 1: Получение 1-(4-бром-2-нитрофенил)-4-метилпиперазина

2-фтор-5-бромнитробензол (10,0 г, 45,4 ммоль) растворяли в DMF (20 мл) и добавляли DIPEA (9,5 мл, 54,6 ммоль) и 1-метилпиперазин (6,6 мл, 54,6 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 8 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали центробежной сушке с получением желтого твердого вещества. Выход: 95,0 %; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,91 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,08 (t, $J = 4,9$ Гц, 4H), 2,58 (t, $J = 4,9$ Гц, 4H), 2,37 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 300,0 $[\text{M}]^+$.

Стадия 2: Получение 5-бром-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламина

1-(4-бром-2-нитрофенил)-4-метилпиперазин (12,9 г, 43,14 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл) и добавляли каталитическое количество Pd/C. Смесь выдерживали в

защитной атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтровали и подвергали центробежной сушке с получением желтого твердого вещества. Выход: 89 %; т. п. 165-167 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,84-6,79 (m, 3H), 4,01 (s, 2H), 2,89 (s, 4H), 2,45 (s, 4H), 2,35 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 270,0 $[\text{M}]^+$.

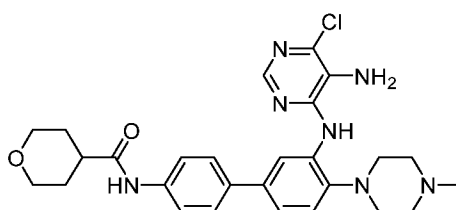
Стадия 3: Получение N^4 -(5-бром-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-хлорпиримидин-4,5-диамина

Следуя способу получения, описанному на стадии 4 примера 23, метил-3'-амино-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилат заменяли 5-бром-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламином с получением белого твердого вещества. Выход: 72,5%; т. п. 196-198 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 6,84-6,79 (m, 3H), 8,10 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,89 (s, 4H), 2,45 (s, 4H), 2,34 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 397,1 $[\text{M}]^+$.

Стадия 4: Получение целевого продукта, N^4 -(4'-амино-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-3-ил)-6-хлорпиримидин-4,5-диамина

N^4 -(5-бром-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-хлорпиримидин-4,5-диамин (1,0 г, 2,5 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (30 мл) и затем добавляли 4-аминофенилборную кислоту (2,9 ммоль), карбонат цезия (1,6 г, 5 ммоль) и каталитическое количество $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. Смесь кипятили с обратным холодильником в защитной атмосфере азота в течение 20 ч и фильтровали для удаления катализатора и карбоната цезия. Фильтрат подвергали центробежной сушке, разделяли и очищали колоночной хроматографией (дихлорметан: метанол = 50:1) с получением светло-желтого твердого вещества. Выход: 67,3%; т. п. 212 °C-214 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,17 (s, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,75 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 410,2 $[\text{M}]^+$. ВЭЖХ (100% метанол): $t_R = 7,489$ мин, 95,67%.

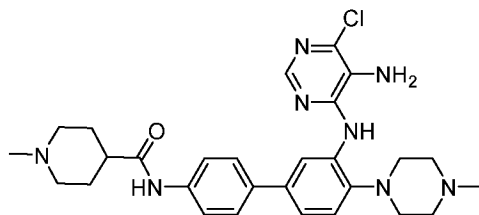
Пример 33



N -(3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид

Тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновую кислоту (0,35 ммоль) растворяли в DMF (8 мл) и затем добавляли ВОР (0,26 г, 0,59 ммоль) и триэтиламин (0,1 мл, 0,88 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем добавляли указанное в заголовке соединение (0,12 г, 0,29 ммоль) примера 32. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в 50 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, подвергали центробежной сушке, разделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол = 50:1) с получением белого твердого вещества. Выход: 78,5%; т. п. 207 °С-209 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,99 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,4, 5,9 Гц, 3H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,94-3,90 (m, 3H), 3,37-3,35 (m, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,76 (s, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,72-1,69 (m, 4H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₇H₃₂ClN₇O₂, [M+H]⁺ 522,2379, обнаружено 522,2377. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,280 мин, 95,50%.

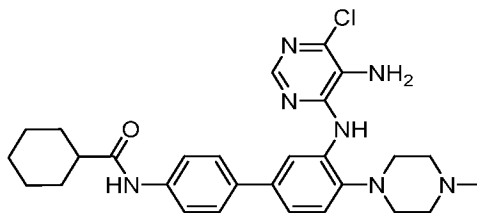
Пример 34



N-(3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид

Следуя примеру 33, тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновую кислоту заменяли 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислотой с получением белого твердого вещества. Выход: 63,6%; т. п. 157 °С-160 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,19 (s, 1H), 8,22-8,19 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,99-2,90 (m, 5H), 2,85 (s, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (s, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,03-1,99 (m, 4H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₈H₃₆ClN₈O, [M+H]⁺ 535,2695, обнаружено 535,2710. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,518 мин, 98,25%.

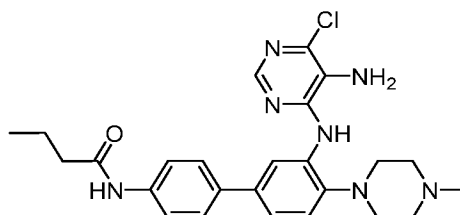
Пример 35



N-(3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклогексанкарбоксамид

Следуя примеру 33, тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновую кислоту заменяли циклогексанкарбоновой кислотой с получением белого твердого вещества. Выход: 80,1%; т. п. 256 °С-258 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,17 (s, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 1,76 (t, *J* = 12,5 Гц, 4H), 1,42 (t, *J* = 11,6 Гц, 2H), 1,33-1,09 (m, 4H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₈H₃₄ClN₇O, [M+H]⁺ 520,2586, обнаружено 520,2584. ВЭЖХ (90% метанол в воде): *t*_R = 4,003 мин, 97,87%.

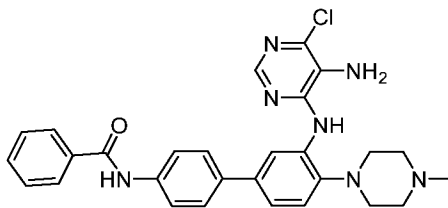
Пример 36



N-(3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)бутирамид

Следуя примеру 33, тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновую кислоту заменяли н-бутановой кислотой с получением белого твердого вещества. Выход: 79,7%; т. п. 196 °С-198 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,21-8,16 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,51-3,46 (m, 4H), 3,27-3,16 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 0,96-0,89 (m, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₅H₃₁ClN₇O, [M+H]⁺ 480,2273, обнаружено 480,2274. ВЭЖХ (80% метанол в воде): *t*_R = 4,696 мин, 96,97%.

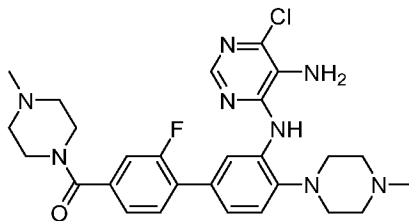
Пример 37



N-(3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)бензолкарбоксамид

Следуя примеру 33, тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоновую кислоту заменяли бензойной кислотой с получением белого твердого вещества. Выход: 77,9%; т. п. > 250 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,21-8,16 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,51-3,46 (m, 4H), 3,27-3,16 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 0,96-0,89 (m, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₈H₂₈ClN₇O, [M+H]⁺ 514,2117, обнаружено 514,2115. ВЭЖХ (90% метанол в воде): t_R = 3,889 мин, 95,09%.

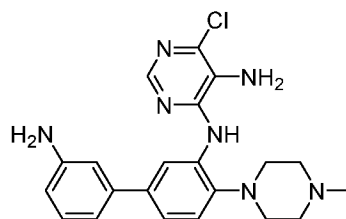
Пример 38



(3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанол

Следуя способу получения, описанному на стадии 4 примера 32, 4-аминофенилборную кислоту заменяли 2-*F*-4-карбоксилфенилборной кислотой с получением белого промежуточного продукта. Следуя способу получения, описанному на стадии 6 примера 23, морфолин заменяли 1-метилпиперазином с получением белого твердого вещества. Выход: 43,1%; т. п. 182 °С-184 °С; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 -7,65 (m, 2H), 7,60 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Гц, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,55 (t, *J* = 5,1 Гц, 4H), 3,30 (t, *J* = 5,1 Гц, 4H), 2,85 (t, *J* = 4,7 Гц, 4H), 2,53 (s, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₇H₃₂ClFN₈O, [M+H]⁺ 539,2444, обнаружено 539,2443. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,156 мин, 95,21%.

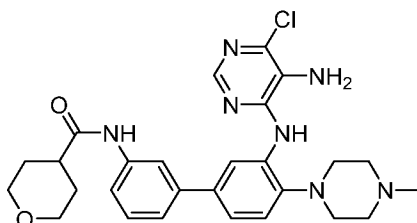
Пример 39



*N*⁴-(3'-амино-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-хлорпиримидин-4,5-диамин

Следуя способу получения, описанному на стадии 4 примера 32, 4-аминофенилборную кислоту заменяли 3-аминофенилборной кислотой с получением белого твердого вещества. Выход: 69,4%; т. п. 215 °С-217 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 2,85 (s, 4H), 2,61 (s, 4H), 2,25 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₁H₂₄ClN₇, [M+H]⁺ 410,1854, обнаружено 410,1852. ВЭЖХ (100% метанол): *t*_R = 7,491 мин, 95,66%.

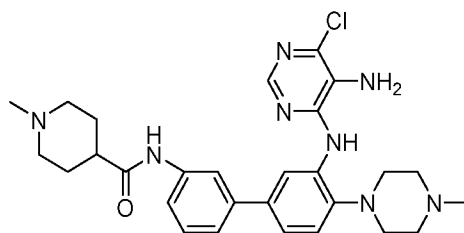
Пример 40



N-(3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамид

Следуя способу получения в примере 33, указанное в заголовке соединение примера 32 заменяли указанным в заголовке соединением примера 39 с получением белого твердого вещества. Выход: 65,0%; т. п. 212 °С-214 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,99 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,44-7,19 (m, 4H), 5,38 (s, 2H), 3,91 (d, *J* = 10,9 Гц, 2H), 3,47-3,35 (m, 3H), 2,86 (s, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,70 (s, 4H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₇H₃₂ClN₇O₂, [M+H]⁺ 522,2379, обнаружено 522,2368. ВЭЖХ (100% метанол): *t*_R = 7,105 мин, 98,72%.

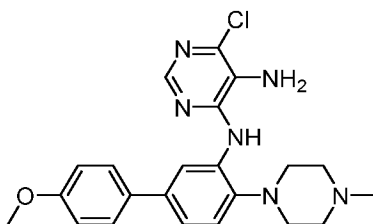
Пример 41



N-(3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид

Следуя способу получения в примере 34, указанное в заголовке соединение примера 32 заменяли указанным в заголовке соединением примера 39 с получением белого твердого вещества. Выход: 56,9%; т. п. 158 °С-160 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,39-7,19 (m, 4H), 5,38 (s, 2H), 2,86-2,83 (m, 4H), 2,80 (s, 1H), 2,57-2,51 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,79-1,58 (m, 4H), 1,22 (s, 2H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₈H₃₆ClN₈O, [M+H]⁺ 535,2695, обнаружено 535,2702. ВЭЖХ (100% метанол): t_R = 7,252 мин, 95,45%.

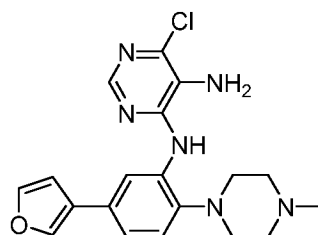
Пример 42



6-хлор-*N'*-(4'-метоксил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиримидин-4,5-диамин

Следуя способу получения, описанному на стадии 4 примера 32, 4-аминофенилборную кислоту заменяли 4-метоксилфенилборной кислотой с получением белого твердого вещества. Выход: 59,9%; т. п. 211 °С-213 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,85 (t, *J* = 4,5 Гц, 4H), 2,53 (s, 4H), 2,24 (s, 3H). *m/z* (ЭИ-МС): 425,2 [M]⁺. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,590 мин, 99,44%.

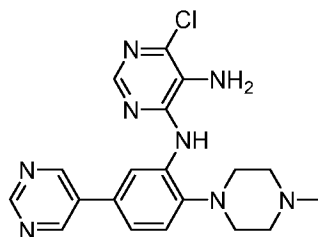
Пример 43



6-хлор-*N*⁴-(5-(фуран-3-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4,5-диамин

Следуя способу получения, описанному на стадии 4 примера 32, 4-аминофенилборную кислоту заменяли 3-фурилфенилборной кислотой с получением белого твердого вещества. Выход: 70,1%; т. п. 164 °С-166 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,85 (s, 4H), 2,61 (s, 4H), 2,25 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₁₉H₂₂ClN₆O, [M+H]⁺ 385,1538, обнаружено 385,1538. ВЭЖХ (90% метанол в воде): t_R = 6,859 мин, 96,26%.

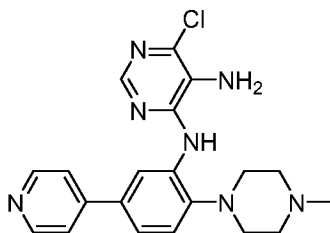
Пример 44



6-хлор-*N*⁴-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(пиримидин-5-ил)фенил)пиримидин-4,5-диамин

Следуя способу получения, описанному на стадии 4 примера 32, 4-аминофенилборную кислоту заменяли 4-пиримидинилфенилборной кислотой с получением белого твердого вещества. Выход: 45,8%; т. п. 189 °С-191 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,17 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,10 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,85 (s, 4H), 2,54 (s, 4H), 2,34 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₁₉H₂₂ClN₈, [M+H]⁺ 397,1651, обнаружено 397,1653. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 3,973 мин, 97,50%.

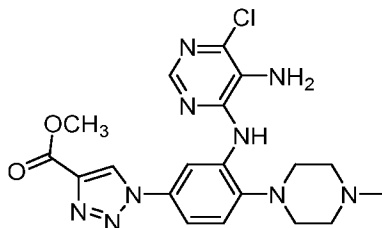
Пример 45



6-хлор- N^4 -(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4,5-диамин

Следуя способу получения, описанному на стадии 4 примера 32, 4-аминофенилборную кислоту заменяли 4-пиридинилфенилборной кислотой с получением белого твердого вещества. Выход: 44,2%; т. п. 202 °C-204 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,83 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,10 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,30 (t, $J = 5,1$ Гц, 4H), 2,85 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,54 (s, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 411,1 $[\text{M}]^+$. ВЭЖХ (100% метанол): $t_R = 7,074$ мин, 96,00%.

Пример 46



Метил-1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат

Стадия 1: Получение 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитрофениламина

4-Ф-3-нитрофениламин (5 г, 32 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл) и затем добавляли DIPEA (7,9 мл, 47,8 ммоль) и 1-метилпиперазин (5,3 мл, 67,8 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь подвергали центробежной сушке с получением неочищенного красного твердого вещества, которое промывали с помощью ацетонитрила, фильтровали под вакуумом и сушили. Выход: 95,5%; т. п. > 250 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,06 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,70 (t, $J = 4,4$ Гц, 4H), 2,27 (s, 4H), 2,09 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 237,1 $[\text{M}]^+$.

Стадия 2: Получение 1-(4-азидо-2-нитрофенил)-4-метилпиперазина

4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитрофениламин (5,0 г, 21,25 ммоль) растворяли в 2 М HCl. Водный раствор (12 мл) NaNO₂ (2,2 г, 31,8 ммоль) добавляли по каплям на ледяной бане. Смесь перемешивали в условиях ледяной бани в течение 30 мин. Затем добавляли азид натрия (2,8 г, 42,5 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH=9 - 10 с помощью 2 М NaOH до тех пор, пока не выпадал в осадок красновато-коричневый твердый продукт, который фильтровали и сушили. Выход: 87,7%; т. п. 88-91 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,48 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,34-7,20 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 4,7 Гц, 4H), 2,31 (t, *J* = 4,8 Гц, 4H), 2,11 (s, 3H). *m/z* (ЭИ-МС): 262,1 [M]⁺.

Стадия 3: Получение метил-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата

1-(4-азидо-2-нитрофенил)-4-метилпиперазин (2,0 г, 7,6 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и добавляли метилпропионат (1,8 г, 22,8 ммоль). Затем добавляли CuI (0,14 г, 0,76 ммоль) и DIPEA (1,2 мл, 7,6 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 48 ч и фильтровали для удаления CuI. Фильтрат подвергали центробежной сушке с получением неочищенного продукта, который промывали этилацетатом с получением красновато-коричневого твердого вещества. Выход: 61,7%; т. п. 159-161 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,11-8,01 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,99 (t, *J* = 5,4 Гц, 4H), 2,35 (t, *J* = 5,2 Гц, 4H), 2,13 (s, 3H). *m/z* (ЭИ-МС): 369,2 [M + Na]⁺.

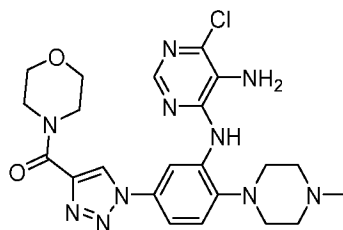
Стадия 4: Получение метил-1-(3-амино-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата

Метил-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (1,7 г, 4,9 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и добавляли каталитическое количество Pd/C. Смесь перемешивали в защитной атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 6 ч и фильтровали для удаления Pd/C. Фильтрат подвергали центробежной сушке с получением твердого вещества розового цвета. Выход: 85,3%; т. п. 194-197 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,9 Гц, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,87 (t, *J* = 4,5 Гц, 4H), 2,53 (br s, 4H), 2,26 (s, 3H). *m/z* (ЭИ-МС): 317,2 [M]⁺.

Стадия 5: Получение целевого продукта, метил-1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата

Следуя способу получения, описанному на стадии 4 примера 23, метил-3'-амино-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилат заменяли метил-1-(3-амино-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилатом с получением твердого вещества бежевого цвета. Выход: 65,9%; т. п. 231 °С-233 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,88 (s, 4H), 2,51 (s, 4H), 2,23 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₁₉H₂₂ClFN₉O₂, [M+H]⁺ 444,1657, обнаружено 444,1660. ВЭЖХ (90% метанол в воде): t_R = 3,775 мин, 97,63%.

Пример 47



(1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)(морфолино)метанон

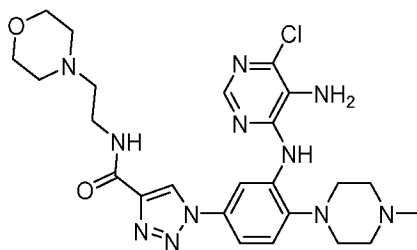
Стадия 1: Метил-1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат

Следуя способу получения, описанному на стадии 5 примера 23, метил-3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилат заменяли метил-1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилатом с получением твердого вещества бежевого цвета. Выход: 87,6%; т. п. 232 °С-234 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,20 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,90 (s, 4H), 2,53 (s, 4H), 2,34 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₁₈H₂₀ClFN₉O₂, [M+H]⁺ 430,1488, обнаружено 430,1492. ВЭЖХ (90% метанол в воде): t_R = 3,548 мин, 99,16%.

Стадия 2: Получение целевого продукта, 1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)(морфолино)метанона

Следуя способу получения, описанному на стадии 6 примера 23, 3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоновую кислоту заменяли 1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислотой с получением твердого вещества бежевого цвета. Выход: 68,3%; т. п. 200 °C-202 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,58 (t, *J* = 4,5 Гц, 4H), 3,45-3,36 (m, 4H), 2,91 (t, *J* = 4,5 Гц, 4H), 2,60 (s, 4H), 2,44 (s, 4H), 2,30 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₄H₃₂ClFN₁₁O₂, [M+H]⁺ 542,2502, обнаружено 542,2500. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,612 мин, 99,65%.

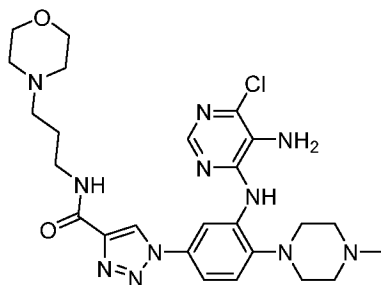
Пример 48



1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-*N*-(3-морфолинопропил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамида

Следуя способу получения в примере 24, 3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоновую кислоту заменяли 1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислотой с получением твердого вещества бежевого цвета. Выход: 65,9%; т. п. 203 °C-205 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,82 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,36-3,33 (m, 4H), 2,90 (s, 4H), 2,58 (s, 4H), 2,40 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,73-1,68 (m, 2H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₅H₃₄ClFN₁₁O₂, [M+H]⁺ 556,2660, обнаружено 556,2662. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,457 мин, 98,27%.

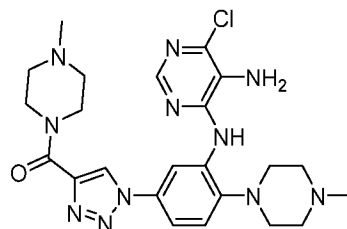
Пример 49



1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил(4-метилпиперазин-1-ил)метанон

Следуя способу получения в примере 25, 3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоновую кислоту заменяли 1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислотой с получением твердого вещества бежевого цвета. Выход: 46,2%; т. п. 225 °C-228 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,19 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H) 7,94 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,39 (s, 4H), 2,93 (s, 4H), 2,68 (s, 4H) 2,22 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClFN}_{11}\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 512,2396, обнаружено 512,2397. ВЭЖХ (90% метанол в воде): $t_R = 3,707$ мин, 98,00%.

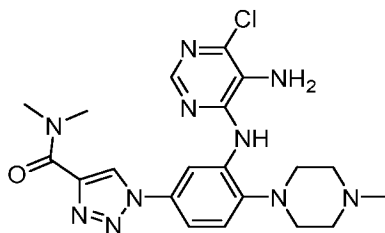
Пример 50



1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-*N,N*-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

Следуя способу получения в примере 27, 3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоновую кислоту заменяли 1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислотой с получением твердого вещества бежевого цвета. Выход: 66,6%; т. п. 215 °C-217 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,84 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,27 (s, 1H) 7,95 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,30 (s, 6H), 3,04 (s, 4H), 2,88 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClFN}_{10}\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457,1974, обнаружено 457,1966. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 4,203$ мин, 98,52%.

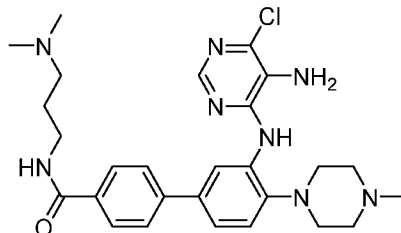
Пример 51



1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-*N,N*-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксами́д

Следуя способу получения в примере 26, 3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоновую кислоту заменяли 1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислотой с получением твердого вещества бежевого цвета. Выход: 66,6%; т. п. 215 °С-217 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,27 (s, 1H) 7,95 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,30 (s, 6H), 3,04 (s, 4H), 2,88 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₀H₂₅ClFN₁₀O, [M+H]⁺ 457,1974, обнаружено 457,1966. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,203 мин, 98,52%.

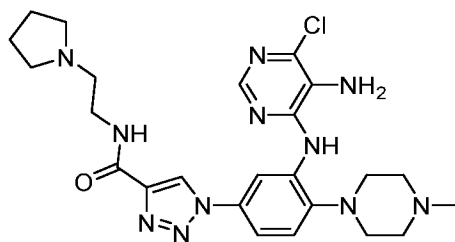
Пример 52



1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-*N*-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксами́д

Следуя способу получения в примере 28, 3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоновую кислоту заменяли 1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислотой с получением твердого вещества бежевого цвета. Выход: 39,9%; т. п. 149 °С-152 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,08-2,90 (m, 6H), 2,77 (s, 6H), 2,50 (s, 4H), 1,90 (s, 4H), 1,28-1,23 (m, 2H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₂H₃₀ClFN₁₁O, [M+H]⁺ 500,2402, обнаружено 500,2404. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,157 мин, 98,88%.

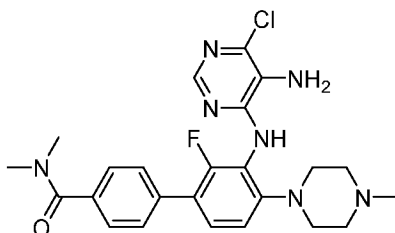
Пример 53



1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксами́д

Следуя способу получения в примере 29, 3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'- (4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоновую кислоту заменяли 1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислотой с получением твердого вещества бежевого цвета. Выход: 40,7%; т. п. 172 °C-175 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H) 7,94 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 6H), 3,12 (s, 4H), 2,54 (s, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,93 (s, 4H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₄H₃₂ClFN₁₁O, [M+H]⁺ 526,2553, обнаружено 526,2543. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,211 мин, 99,19%.

Пример 54



3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-*N,N*-диметил-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксами́д

Стадия 1: Получение 1-бром-2,4-дифтор-3-нитробензола

Смешанный раствор серной кислоты (10 мл) и трифторуксусной кислоты (50 мл) получали в условиях ледяной бани, добавляли 2,6-дифторнитробензол (5,0 г, 31,4 ммоль) и затем *N*-бромсукцинимид (6,15 г, 34,5 ммоль) медленно добавляли порциями. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органический слой промывали с помощью 2 М гидроксида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали центробежной сушке с получением красного масла (6,6 г). Выход: 90,0%; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,78 (m, 1H), 7,28-7,16 (m, 1H). *m/z* (ЭИ-МС): 237,9 [M]⁺.

Стадия 2: Получение 2',4'-дифтор-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата

Следуя способу получения, описанному на стадии 1 примера 23, 4-бром-1-фторнитробензол заменяли 1-бром-2,4-дифтор-3-нитробензолом. Выход: 65,0%. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,98-7,96 (m, 2H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 3,95 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 294,1 $[\text{M}]^+$.

Стадия 3: Получение метил-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенилил]-4- карбоксилкарбоксилата

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 23, метил-4'-фтор-3'-нитро-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилат заменяли метил-2',4'-дифтор-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом. Выход: 88,2%; т. п. 112 °C-115 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,02-7,99 (m, 2H), 7,69-7,62 (m, 3H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,39 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,54 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,34 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 374,1 $[\text{M}]^+$.

Стадия 4: Получение метил-3'-амино-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата

Следуя способу получения, описанному на стадии 3 примера 23, метил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат заменяли метил-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилкарбоксилатом. Выход: 73,5%; т. п. 162 °C-165 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,01-7,99 (m, 2H), 7,68-7,66 (m, 2H), 6,75 (dd, $J = 7,5, 5,7$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,39 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,54 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,34 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 344,2 $[\text{M}]^+$.

Стадия 5: Получение метил-3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата

Следуя способу получения, описанному на стадии 4 примера 23, метил-3'-амино-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат заменяли метил-3'-амино-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом. Выход: 55,7%; т. п. 222 °C-225 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (s, 1H), 8,01-7,99 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 7,5, 5,7$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H). 5,35 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,34 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,57 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,39 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471,1706, обнаружено 471,1707. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 2,744$ мин, 99,52%.

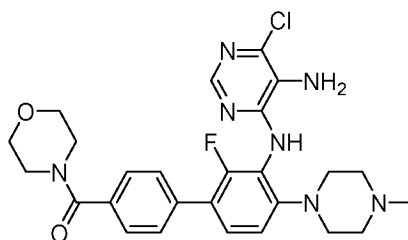
Стадия 6: Получение 3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты

Следуя способу получения, описанному на стадии 5 примера 23, метил-3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-((4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил])-4-карбоксилат заменяли метил-3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4'-((4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил])-4-карбоксилатом. Выход двух стадий: 80,4%; т. п. > 250 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,11 (dd, $J = 5,3, 2,2$ Гц, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 7,5, 5,7$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,34 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,57 (s, 4H), 2,32 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 457,2 [M] $^+$.

Стадия 7: Получение целевого продукта, 3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-N,N-диметил-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида

Способ получения являлся аналогичным способу получения на стадии 6 примера 23. Выход: 77,5%; т. п. 158 °C-160 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60-7,46 (m, 4H), 7,40 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,99-2,98 (m, 6H), 2,87 (s, 4H), 2,38 (s, 4H), 2,18 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClFN}_7\text{O}$, [M+H] $^+$ 484,2202, обнаружено 484,2203. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 3,448$ мин, 95,30%.

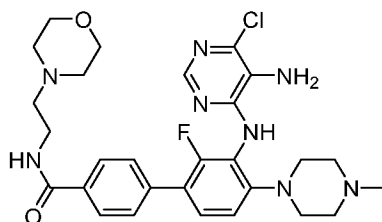
Пример 55



(3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(морфолино)метанон

Следуя способу получения в примере 54, диметиламин заменяли морфолином. Выход: 84,7%; т. п. 145 °C-148 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,05 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,5, 5,4$ Гц, 4H), 7,41 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,34 (s, 4H), 2,98 (s, 4H), 2,65 (s, 4H), 2,38 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClFN}_7\text{O}_2$, [M+H] $^+$ 526,2128, обнаружено 526,2122. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 3,560$ мин, 98,66%.

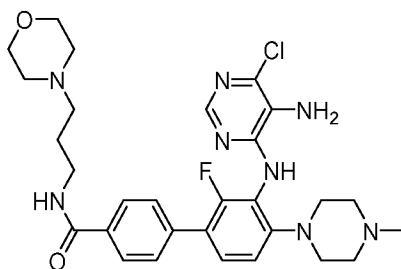
Пример 56



3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-морфолиноэтил)-[1,11,1'-терфенил]-4-карбоксамид

Следуя способу получения в примере 54, диметиламин заменяли 2-морфолинилэтил-1-амином. Выход: 74,9%; т. п. 199 °С-202 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,48 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,41 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,41-3,38 (m, 2H), 2,91 (s, 4H), 2,49 (s, 4H), 2,42 (s, 6H), 2,21 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClFN}_8\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 569,2550, обнаружено 569,2548. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 3,634$ мин, 98,88%.

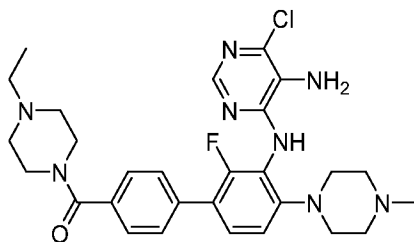
Пример 57



3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-морфолинопропил)-[1,11,1'-терфенил]-4-карбоксамид

Следуя способу получения в примере 54, диметиламин заменяли 3-морфолинилпропил-1-амином. Выход: 65,2%; т. п. 202 °С-205 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,46 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,31 (t, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,90 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,47 (t, $J = 5,4$ Гц, 4H), 3,21-3,19 (m, 2H), 2,80 (s, 4H), 2,28-2,22 (m, 10H), 2,09 (s, 3H), 1,60 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{ClFN}_8\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 583,2706, обнаружено 583,2707. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 3,601$ мин, 97,46%.

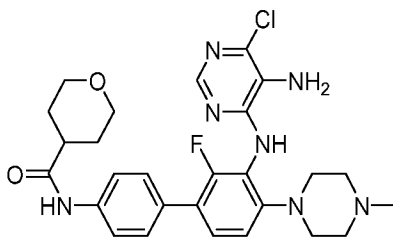
Пример 58



(3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-этилпиперазин-1-ил)метанол

Следуя способу получения в примере 54, диметиламин заменяли 1-этилпиперазином. Выход: 64,8%; т. п. 229 °C-232 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,05 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,39 (t, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,00 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,91 (s, 4H), 2,38-2,34 (m, 10H), 2,20 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,01 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClFN}_8\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 553,2587, обнаружено 553,2596. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 3,794$ мин, 97,08%.

Пример 59



N-(3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид

Стадия 1: Получение 2',4'-дифтор-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-амина

Следуя способу получения, описанному на стадии 1 примера 23, 4-бром-1-фторнитробензол заменяли 1-бром-2,4-дифтор-3-нитробензолом. Выход: 69,0%; т. п. 136 °C-138 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87-7,83 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,15 (dd, $J = 9,0, 7,5$ Гц, 1H), 6,72-6,70 (m, 2H), 5,24 (s, 2H). m/z (ЭИ-МС): 251,1 $[\text{M}]^+$.

Стадия 2: Получение 2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-амина

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 23, метил-4'-фтор-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат заменяли 2',4'-дифтор-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-амином. Выход: 88,2%; т. п. 145 °C-147 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,60 (dd, $J = 7,4$,

5,8 Гц, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,77 – 6,71 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,20 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,54 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,34 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 331,2 [M]⁺.

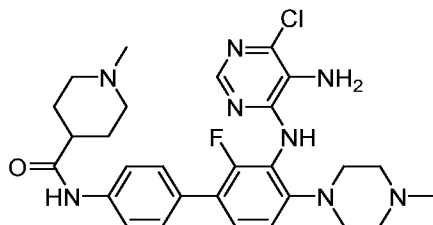
Стадия 3: Получение N-(2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил) тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

Следуя способу получения, аналогичному описанному в примере 33, N⁴-(4'-амино-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6-хлорпиримидин-е-4,5-диамин заменяли 2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-амином. Выход: 88,2%; т. п. 166 °C-168 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,5, 5,7$ Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 4H), 6,99 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,20 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,54 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,65-2,60 (m, 4H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H). m/z (ЭИ-МС): 443,2 [M]⁺.

Стадия 4: Получение целевого продукта, N-(3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида

Следуя способу получения, аналогичному способу получения на стадии 3 и стадии 4 примера 23, получали соединение 59. Выход трех стадий: 36,6%; т. п. >250 °C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,56 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 3H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,07 (dd, $J = 7,5, 5,7$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,52-3,49 (m, 4H), 3,34 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,44 (s, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 2H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z C₂₇H₃₁ClFN₇O₂, [M+H]⁺ 540,2285, обнаружено 540,2276. ВЭЖХ (90% метанол в воде): $t_R = 3,656$ мин, 98,94%.

Пример 60



N-(3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-пиридин-4-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид

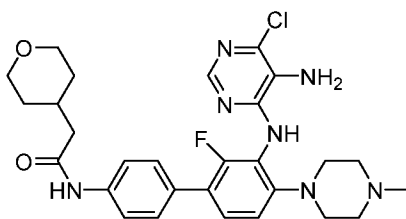
Стадия 1: Получение *N*-(2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамида

Следуя способу получения, описанному на стадии 3 примера 59, тетрагидропиран-4-карбоновую кислоту заменяли 1-метилпиперазин-4-карбоновой кислотой. Выход: 75,3%; т. п. 170 °С-172 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,5, 5,7 Гц, 1H), 7,40 (s, 4H), 6,98 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 3,22 (t, *J* = 4,7 Гц, 4H), 2,99-2,93 (m, 6H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 2H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,71 -1,64 (m, 2H). *m/z* (ЭИ-МС): 455,2 [M]⁺.

Стадия 2: Получение целевого продукта, *N*-(3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-пиридин-4-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамида

Следуя способу получения, аналогичному способу получения на стадии 3 и стадии 4 примера 23, получали соединение 60. Выход трех стадий: 35,3%; т. п. >250 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,6, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,20 (t, *J* = 4,9 Гц, 4H), 3,01-2,96 (m, 6H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,21-2,18 (m, 4H), 2,07-2,02 (m, 4H). МСВР (ИЭР): рассчитано для *m/z* C₂₈H₃₄ClFN₈O, [M+H]⁺ 553,2607, обнаружено 553,2606. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 3,168 мин, 97,33%.

Пример 61



N-(3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-пиперидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамид

Стадия 1: Получение *N*-(2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетамида

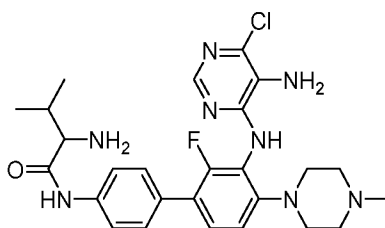
Следуя стадии 3 примера 59, тетрагидропиран-4-карбоновую кислоту заменяли тетрагидропиран-4-этановой кислотой. Выход: 68,9 %; т. п. 148 °С-150 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,80 -7,77 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 3,90-3,87 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,24 (t, *J* = 4,7 Гц, 4H), 2,60 (s,

3H), 2,38 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,15 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,20-1,17 (m, 4H). m/z (ЭИ-МС): 457,2 $[M]^+$.

Стадия 2: Получение целевого продукта, *N*-(3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-пиперидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)ацетамида

Следуя способу получения, аналогичному способу получения на стадии 3 и стадии 4 примера 23, получали соединение 61. Выход трех стадий: 38,6%; т. п. >250 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (s, 4H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,55-3,50 (m, 4H), 3,53 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,48 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 4H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClFN}_7\text{O}_2$, $[M+H]^+$ 554,2441, обнаружено 554,2440. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 3,524$ мин, 99,10%.

Пример 62



2-амино-*N*-(3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-ил)-3-метилбутирамид

Стадия 1: Получение (1-((2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)-3-метил-трет-бутил-1-оксобутан-2-ил)аминокарбоновой кислоты

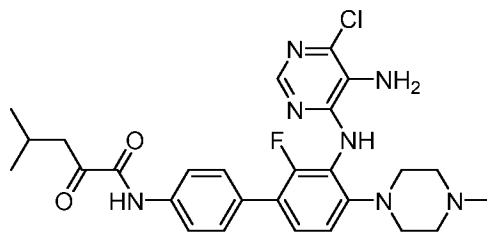
Следуя стадии 3 примера 59, тетрагидропиран-4-карбоновую кислоту заменяли (трет-бутоксилкарбонил)валином. Выход: 69,0%; т. п. 108 °C-110 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 3H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,39 (s, 3H), 6,98 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,13-4,12 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,24-2,22 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,94-0,88 (m, 6H). m/z (ЭИ-МС): 530,3 $[M]^+$.

Стадия 2: Получение целевого продукта, 2-амино-*N*-(3''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-ил)-3-метилбутирамида

Следуя способу получения, аналогичному способу получения на стадии 3 и стадии 4 примера 23, получали соединение 62. Выход трех стадий: 46,9%, т. п. 189 °C-192 °C; ^1H

ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 3H), 7,45 (s, 2H), 7,33 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 2,86 (s, 4H), 2,36 (s, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,95 (s, 2H), 1,17 (s, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $C_{26}H_{32}ClFN_8O$, $[M+H]^+$ 527,2444, обнаружено 527,2449. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 3,858$ мин, 99,62%.

Пример 63



2-амино-*N*-(3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-ил)-4-метилвалерамид

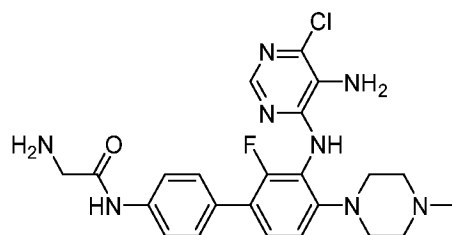
Стадия 1: Получение (1-((2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)-4-метил-трет-бутил-1-оксопентан-2-ил)аминокарбоновой кислоты

Следуя стадии 3 примера 59, тетрагидропиран-4-карбоновую кислоту заменяли (трет-бутоксилкарбонил)лейцином. Выход: 67,2%; т. п. 114 °C-116 °C; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,46 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 4H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,96-0,90 (m, 6H). m/z (ЭИ-МС): 544,3 $[M]^+$.

Стадия 2: Получение целевого продукта, 2-амино-*N*-(3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-ил)-4-метилвалерамида

Следуя способу получения, аналогичному способу получения на стадии 3 и стадии 4 примера 23, получали соединение 63. Выход трех стадий: 47,6%; т. п. 182 °C-185 °C; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,99 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 3H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,33 (t, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,87 (s, 4H), 2,36 (s, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,19-1,17 (m, 1H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 6H). m/z (ЭИ-МС): 541,3 $[M]^+$. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 3,680$ мин, 98,32%.

Пример 64



2-амино-*N*-(3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4'- (4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-ил)ацетамид

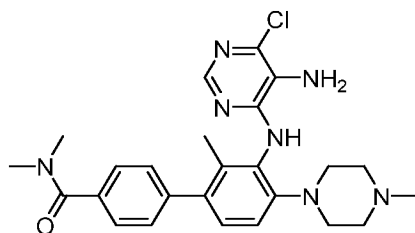
Стадия 1: Получение (2-((2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)-2-оксоэтил-трет-бутил)аминокарбоксилата

Следуя стадии 3 примера 59, тетрагидропиран-4-карбоновую кислоту заменяли (трет-бутоксилкарбонил)глицином. Выход: 70,0%; т. п. 112 °С-114 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,5, 5,7 Гц, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,30 (t, *J* = 4,7 Гц, 4H), 2,44 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). *m/z* (ЭИ-МС): 486,2 [М]⁺.

Стадия 2: Получение целевого продукта, 2-амино-*N*-(3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4'- (4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-ил)ацетамида

Следуя способу получения, аналогичному способу получения на стадии 3 и стадии 4 примера 23, получали соединение 64. Выход трех стадий: 50,9%; т. п. 177 °С-179 °С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,24 (t, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,77 (t, *J* = 4,7 Гц, 4H), 2,27 (t, *J* = 4,6 Гц, 4H), 2,07 (s, 3H). *m/z* (ЭИ-МС): 485,3 [М]⁺. ВЭЖХ (80% метанол в воде): *t_R* = 3,595 мин, 99,76%.

Пример 65



3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-*N,N*,2'-триметил-4'- (4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида

Стадия 1: Получение 1-бром-4-фтор-2-метил-3-нитробензола

Следуя способу получения, описанному на стадии 1 примера 54, 2,6-дифторнитробензол заменяли 1-бром-2,4-дифтор-3-нитробензолом. Выход: 86,7%; т. п. 74 °С-77 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 7,5$, Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 2,32 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 233,9 $[\text{M}]^+$

Стадия 2: Получение 4'-фтор-*N,N*,2'-триметил-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 54, (4-(метоксилкарбонил)фенил)борную кислоту заменяли (4-(диметиламиноформоксил)фенил)борной кислотой. Выход: 76,9%; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,89-7,86 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 7,5$, Гц, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 3,03 (s, 6H), 2,30 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 303,1 $[\text{M}]^+$.

Стадия 3: Получение *N,N*,2'-триметил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида

Следуя способу получения, описанному на стадии 3 примера 54, метил-4'-фтор-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат заменяли 4'-фтор-*N,N*,2'-триметил-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамидом. Выход: 85,5%; т. п. 110 °С-112 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,91 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 7,60-7,57 (m, 3H), 7,04 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,39 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 3,03 (s, 6H), 2,54 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 383,2 $[\text{M}]^+$.

Стадия 4: Получение 3'-амино-*N,N*,2'-триметил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида

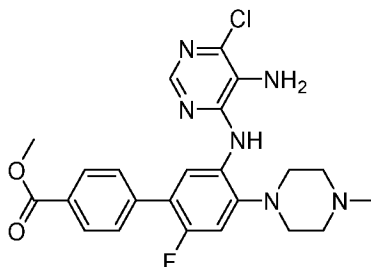
Следуя способу получения, описанному на стадии 4 примера 54, метил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат заменяли *N,N*,2'-триметил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамидом. Выход: 80,5%; т. п. 158 °С-160 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,91-7,89 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 6,68 -6,64 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,39 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 3,03 (s, 6H), 2,54 (s, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 353,2 $[\text{M}]^+$.

Стадия 5: Получение целевого продукта, 3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-*N,N*,2'-триметил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида

Следуя способу получения, описанному на стадии 5 примера 54, получали соединение 65. Выход: 44,5%; т. п. 165 °С-167 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,09 (s,

1H), 7,87 -7,85 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,01-2,98 (m, 6H), 2,87 (s, 4H), 2,38 (s, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 480,2 $[M]^+$. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 3,543$ мин, 96,37%.

Пример 66



Метил-5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат

Стадия 1: Получение метил-2',4'-дифтор-5'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата

Следуя способу получения, описанному на стадии 1 примера 23, 4-бром-1-фторнитробензол заменяли 1-бром-2,4-дифтор-5-нитробензолом. Выход: 67,8%; т. п. 134 °С-136 °С; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,57 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 7,24 (t, $J = 8,9$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 294,1 $[M]^+$.

Стадия 2: Получение метил-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-5'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 23, метил-4'-фтор-3'-нитро-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилат заменяли метил-2',4'-дифтор-5'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом. Выход: 84,3%; т. п. 137 °С-140 °С; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,02 -7,99 (m, 3H), 7,68-7,65 (m, 2H), 6,79 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,39 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 2,54 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 2,14 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 374,1 $[M]^+$.

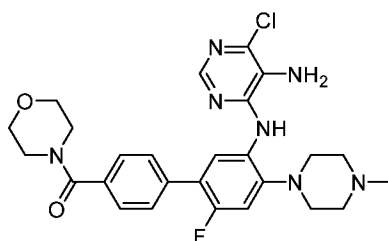
Стадия 3: Получение метил-5'-амино-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата

Следуя способу получения, описанному на стадии 3 примера 23, метил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат заменяли метил-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-5'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом. Выход: 80,6%; т. п. 162 °С-165 °С; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,00 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,56 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,39 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 2,54 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,17 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 344,2 $[M]^+$.

Стадия 4: Получение целевого продукта, метил-5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата

Следуя способу получения, аналогичному способу получения на стадии 4 примера 23, получали соединение 66. Выход: 57,4%; т. п. 220 °C-223 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14 (s, 1H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,34 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,57 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,19 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471,1706, обнаружено 471,1706. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 4,248$ мин, 98,83%.

Пример 67



(5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(морфолино)метанон

Стадия 1: Получение 5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты

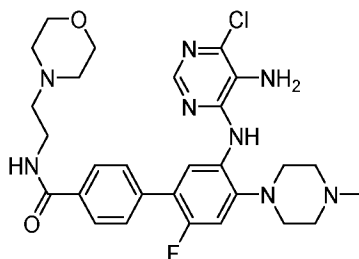
Следуя способу получения, описанному на стадии 5 примера 23, метил-3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат заменяли метил-5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом. Выход: 82,7%; т. п. > 250 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14-8,10 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,34 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,57 (s, 4H), 2,12 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 457,2 $[\text{M}]^+$.

Стадия 2: Получение целевого продукта, (5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(морфолино)метанона

Следуя способу получения, аналогичному способу получения на стадии 6 примера 23, получали целевое соединение 67. Выход: 78,4%; т. п. 136 °C-138 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,12 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,61 (s, 4H), 2,97 (s, 4H), 2,72 (s, 4H), 2,54-2,51 (m,

4H), 2,41 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $C_{26}H_{29}ClFN_7O_2$, $[M+H]^+$ 526,2128, обнаружено 526,2130. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,046 мин, 96,85%.

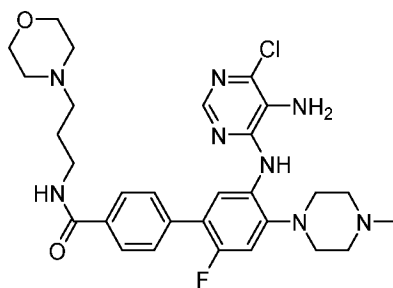
Пример 68



5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-(2-морфолиноэтил)-[1,11,1'-терфенил]-4-карбоксамид

Следуя способу получения, аналогичному способу получения в примере 67, морфолин заменяли 1-этилморфолином с получением целевого соединения 68. Выход: 78,4%; т. п. 199 °С-202 °С; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,47 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,58 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,41-3,40 (m, 4H), 2,92 (s, 4H), 2,56 (s, 4H), 2,45 (s, 4H), 2,29 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $C_{28}H_{34}ClFN_8O_2$, $[M+H]^+$ 569,2550, обнаружено 569,2548. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,049 мин, 98,64%.

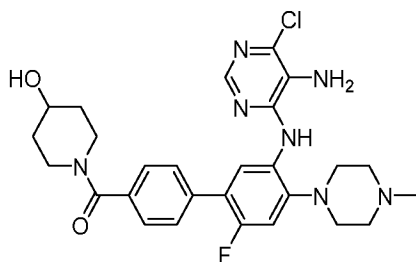
Пример 69



5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-(3-морфолинопропил)-[1,11,1'-терфенил]-4-карбоксамид

Следуя способу получения, аналогичному способу получения в примере 67, морфолин заменяли 1-пропилморфолином с получением целевого продукта 69. Выход: 78,4%; т. п. 204 °С-206 °С; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,55 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,11 (d, $J=12,3$ Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,32 (s, 4H), 2,92 (s, 4H), 2,58 (s, 4H), 2,41 (s, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,72 (s, 2H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $C_{29}H_{36}ClFN_8O_2$, $[M+H]^+$ 583,2693, обнаружено 583,2699. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 3,885 мин, 99,38%.

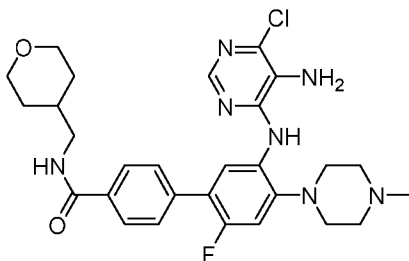
Пример 70



5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-N-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1',1''-терфенил]-4-карбоксамид

Следуя способу получения, аналогичному способу получения в примере 67, морфолин заменяли пиперидин-4-олом с получением целевого соединения 70. Выход: 65,2%; т. п. 200 °C-203 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,67 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,47 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,21 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,16 (s, 8H), 2,78 (s, 3H), 1,76 (s, 2H), 1,36 (s, 2H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClFN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 554,2441, обнаружено 554,2442. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 4,057$ мин, 98,48%.

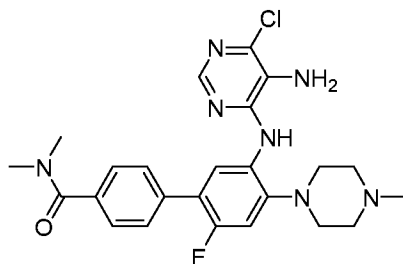
Пример 71



5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

Следуя способу получения, аналогичному способу получения в примере 67, морфолин заменяли (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метиламином с получением целевого соединения 71. Выход: 75,2%; т. п. 189 °C-191 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 3H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,92 (s, 4H), 2,57 (s, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,81 (s, 1H), 1,23 (s, 4H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClFN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 540,2285, обнаружено 540,2284. ВЭЖХ (100% метанол): $t_R = 7,989$ мин, 99,16%.

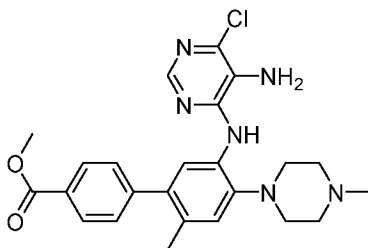
Пример 72



5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-N,N-диметил-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид

Следуя способу получения, аналогичному способу получения в примере 67, морфолин заменяли диметиламином с получением целевого соединения 72. Выход: 75,2%; т. п. 157 °C-159 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,01 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,7, 3,7$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,14 – 7,01 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,27-2,87 (m, 14H), 2,40 (s, 3H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClFN}_7\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484,2022, обнаружено 484,2022. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 4,751$ мин, 95,34%.

Пример 73



Метил-5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат

Стадия 1: Получение метил-4'-фтор-2'-метил-5'-нитро-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилата

Следуя способу получения, описанному на стадии 1 примера 23, 4-бром-1-фторнитробензол заменяли 1-бром-4-фтор-2-метил-5-нитробензолом. Выход: 68,9%; т. п. 133 °C-134 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,06 (dd, $J = 9,4, 3,2$ Гц, 2H), 7,97 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,62-7,57 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 290,1 $[\text{M}]^+$.

Стадия 2: Получение метил-2'-метил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-5'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата

Следуя способу получения, описанному на стадии 2 примера 23, метил-4'-фтор-3'-нитро-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилат заменяли метил-4'-фтор-2'-метил-5'-нитро-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилатом. Выход: 84,3%; т. п. 153 °С-155 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,02-7,99 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,39 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,54 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,32 (d, $J = 1,0$ Гц, 3H), 2,14 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 370,1 $[\text{M}]^+$.

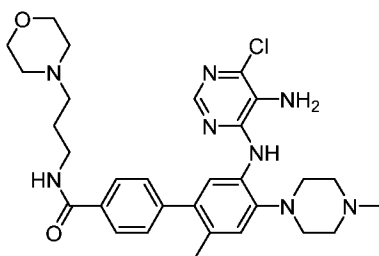
Стадия 3: Получение метил-5'-амино-2'-метил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата

Следуя способу получения, описанному на стадии 3 примера 23, метил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат заменяли метил-2'-метил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-5'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом. Выход: 78,5%; т. п. 158 °С-160 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,00 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,56 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,39 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,54 (t, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,17 (s, 3H). m/z (ЭИ-МС): 340,2 $[\text{M}]^+$.

Стадия 4: Получение целевого соединения метил-5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата

Следуя способу получения, описанному на стадии 4 примера 23, метил-3'-амино-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилат заменяли метил-5'-амино-2'-метил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом. Выход: 45,9%; т. п. 225 °С-228 °С; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 4,4$ Гц, 2H), 7,50 – 7,47 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,86 (d, $J = 5,5$ Гц, 4H), 2,47 (s, 4H), 2,22 (d, $J = 8,0$ Гц, 6H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,1957, обнаружено 467,1953. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 3,844$ мин, 97,34%.

Пример 74



5'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-(3-морфолинопропил)-[1,1',1'-терфенил]-4-карбоксамид

Стадия 1: Получение 5''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты

Следуя способу получения, описанному на стадии 5 примера 23, метил-3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат заменяли метил-5''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилатом. Выход: 79,4%; т. п. > 250 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,13-8,10 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,98 (d, $J = 5,1$ Гц, 4H), 2,47 (s, 4H), 2,24 (d, $J = 8,0$ Гц, 6H). m/z (ЭИ-МС): 453,2 $[\text{M}]^+$.

Стадия 2: Получение целевого соединения, 5''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-метил-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-морфолинопропил)-[1,1,1'-терфенил]-4-карбоксамида

Следуя способу получения, аналогичному способу получения в примере 67, получали соединение 74. Выход: 78,4%; т. п. 204 °C-206 °C; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,65 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,32 (s, 4H), 2,92 (s, 4H), 2,58 (s, 4H), 2,41 (s, 4H), 2,31 (s, 6H), 1,72 (s, 2H). МСВР (ИЭР): рассчитано для m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{ClN}_8\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 579,2944, обнаружено 579,2950. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 3,830$ мин, 98,82%.

Тестовый пример 1: Некоторые фармакодинамические тесты и результаты

Согласно настоящему раскрытию флуоресцентный молекулярный зонд сконструировали на основе пептидного фрагмента MLL1, который связывается с WDR5, для использования в качестве способа исследования соединения анилина, препятствующего белок-белковому взаимодействию WDR5, для определения скорости ингибирования соединения анилина при различных концентрациях, а затем вычисления значения IC_{50} . Конкретные экспериментальные стадии: 20 мкл белка WDR5, 20 мкл флуоресцентного зонда и 20 мкл соединения с различными градиентами концентрации добавляли в 384-луночный планшет соответственно. После инкубации в течение 0,5 часа флуоресценцию считывали на многофункциональном считывающем устройстве для микропланшетов при длине волны возбуждения 485 нм и длине волны испускания 535 нм, чтобы вычислить значение mP. Степень ингибирования рассчитывали по приведенной ниже формуле, а затем рассчитывали величину IC_{50} с использованием программного обеспечения GraphPad. Результаты представлены в таблице 1.

Скорость ингибирования =

$$= \frac{\text{значение mP группы соединений} - \text{значение mP холостой группы}}{\text{значение mP группы отрицательного контроля} - \text{значение mP холостой группы}} \times 100\%$$

Вмешательство в белок-белковое взаимодействие WDR5 будет влиять на активность метилтрансферазы H3K4 MLL1, тем самым отрицательно регулируя экспрессию генов *Hox* и *Meis-1* и ингибируя пролиферацию лейкозных клеток.

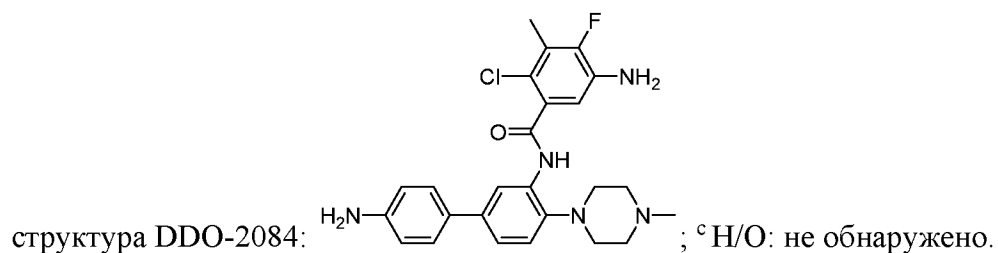
Бифенильное соединение DDO-2084 представляет собой микромолекулярный ингибитор, который, как сообщалось, способен ингибировать белок-белковое взаимодействие WDR5 (Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489). В настоящем раскрытии DDO-2084 используют в качестве соединения положительного контроля.

Таблица 1. Активность соединения согласно настоящему раскрытию в ингибировании белок-белкового взаимодействия белка WDR5 и активности метилтрансферазы

Активность			Активность		
№	ингибирования	Был ли ингибирован	№	ингибирования	Был ли ингибирован
соединения	MLL1-WDR5	уровень	соединения	MLL1-WDR5	уровень
примера ^a	PPI	метилования	примера ^a	PPI	метилования
	IC ₅₀ (мкМ)	H3K4		IC ₅₀ (мкМ)	H3K4
2	10,3	H/O ^c	49	1,25	H/O ^c
7	2,66	H/O ^c	50	0,164	Да
23	0,186	Да	51	0,86	Да
24	0,183	Да	52	1,56	H/O ^c
25	0,165	Да	53	1,61	H/O ^c
26	0,36	Да	54	0,24	Да
27	0,217	Да	55	0,117	Да
28	0,270	Да	56	0,102	Да
29	0,370	Да	57	0,069	Да
30	0,310	Да	58	0,112	Да
31	0,46	Да	59	0,176	Да
32	0,691	Да	60	0,105	Да
33	0,489	Да	61	0,085	Да
34	0,287	Да	62	0,034	Да
35	0,372	Да	63	0,025	Да

36	0,261	Да	64	0,033	Да
37	5,55	Да	65	0,671	H/O ^c
38	0,652	Да	66	0,040	Да
39	0,675	Да	67	0,036	Да
40	0,328	Да	68	0,074	Да
41	0,329	Да	69	0,021	Да
42	1,56	H/O ^c	70	0,033	Да
43	11,43	H/O ^c	71	0,036	Да
44	5,707	H/O ^c	72	0,029	Да
45	0,56	Да	73	0,316	Да
46	0,865	Да	74	0,465	Да
47	0,24	Да	DDO-2084 ^b	338,2	Да
48	1,09	H/O ^c			

^a Структура соединения является такой, как показано в конкретных примерах; ^b



Как видно из таблицы 1, соединение согласно настоящему раскрытию обладает сильной активностью в отношении ингибирования белок-белкового взаимодействия белка WDR5. В таблице 1 показаны экспериментальные результаты относительно того, обладают ли некоторые из соединений согласно настоящему раскрытию эффектом ингибирования уровня метилирования H3K4. Экспериментальные результаты показывают, что все соединения согласно настоящему раскрытию, которые оказывают ингибирующее действие на белок-белковое взаимодействие WDR5, могут отрицательно регулировать уровень метилирования H3K4.

Некоторые соединения согласно настоящему раскрытию также испытывали в отношении антипролиферативной активности против лейкозных клеток. В таблице 2 показаны результаты оценки активности некоторых соединений согласно настоящему раскрытию в ингибировании пролиферации клеток острого лейкоза, в которых MV4-11 представляют собой клетки острого мононуклеарного лейкоза человека, а Molm-13 представляет собой клетки острого миелоидного лейкоза человека. В таблице 2 показано, что соединения согласно настоящему раскрытию обладают эффектом значительного ингибирования пролиферации различных лейкозных клеток.

Таблица 2. Антипролиферативная активность некоторых соединений согласно настоящему раскрытию в отношении лейкозных клеток

№ соединения примера ^a	GI ₅₀ /мкМ (MV-411)	GI ₅₀ /мкМ (Molm-13)	№ соединения примера ^a	GI ₅₀ /мкМ(MV-411)	GI ₅₀ /мкМ (Molm-13)
23	16,67	23,41	50	29,61	35,48
24	11,00	17,64	51	37,95	38,95
25	24,90	20,83	54	17,48	16,16
26	48,62	30,73	55	22,49	28,87
27	39,24	33,96	56	9,037	8,43
28	29,67	24,31	57	22,28	17,62
29	16,56	18,17	58	19,47	20,30
30	27,29	32,64	59	26,43	31,23
31	10,50	18,78	60	22,73	22,60
32	40,01	27,19	61	21,05	20,53
33	25,86	22,72	62	17,40	21,98
34	23,20	20,76	63	19,65	19,36
35	2,07	6,164	64	20,45	28,64
36	9,32	12,49	66	14,39	H/O
38	20,84	26,01	67	19,56	16,50
39	32,20	28,62	68	27,70	23,10
40	28,39	26,25	69	25,64	17,27
41	25,80	24,40	70	20,17	13,16
45	27,27	23,17	71	15,73	12,29
46	22,35	11,68	72	12,57	13,09
47	10,61	14,70	DDO-2084	17,7 ± 2,3	H/O ^b

^a Структура соединения является такой, как показано в конкретных примерах; ^b H/O: не обнаружено.

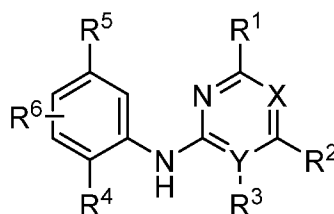
Более того, некоторые соединения также протестировали методом вестерн-блоттинга. Результаты ингибирующего действия на функцию метилтрансферазы MLL1 на клеточном уровне показаны на фиг. 1. Как видно из фиг. 1, указанное в заголовке соединение примера 72 может ингибировать каталитическую активность MLL1 дозозависимым образом, снижая уровень экспрессии H3K4me1/2/3.

Кроме того, некоторые из соединений согласно настоящему раскрытию также подвергли эксперименту ОТ-ПЦР на клеточном уровне. Результаты ингибирующего действия некоторых соединений на уровне экспрессии нижележащих генов *Hox* и *Meis-1* на клеточном уровне показаны на фиг. 2. Как видно из фиг. 2, указанное в заголовке соединение примера 72 может дозозависимым образом отрицательно регулировать уровни экспрессии генов *Hox* и *Meis-1*.

Кроме того, некоторые из соединений согласно настоящему раскрытию также испытали в отношении противоопухолевой активности на уровне животного. Для перорального введения выбрали модель ксенотрансплантата опухоли лейкозных клеток MV4-11 у бестимусных мышей. Результаты ингибирующего действия некоторых соединений на опухоль MV4-11 показаны на фиг. 3. Как видно из фиг. 3, указанное в заголовке соединение примера 72 может ингибировать рост опухоли дозозависимым образом на уровне животного.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ингибитор белок-белкового взаимодействия белка WDR5 на основе анилина, содержащий соединение, представленное общей формулой (I), его фармацевтически приемлемую соль, его пролекарственное средство и его гидрат или сольват:



(I)

где X представляет собой CH или N;

Y представляет собой C или N;

R¹, R² и R³ выбраны из группы, состоящей из следующего: водород, C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₁-C₆ алкил, замещенный следующим: C₁-C₆ алкоксил, нитро, галоген, циано, альдегидная группа, гидроксил, -NR⁷R⁸, или , образованный путем связывания R² и R³, где R⁷ и R⁸ представляют собой водород, или C₁-C₄ алкил, или 3-7-членный азотистый гетероцикл, образованный путем связывания R⁷ и R⁸;

R⁴ представляет собой морфолинил, пиперазинил, 4-замещенный пиперазинил, 4-замещенный гомопиперазинил, 3-замещенный пиперазинил или 2-замещенный пиперазинил, где заместитель представляет собой C₁-C₄ алкил, 3-7-членный циклоалкил, гидроксилалкил или фенил;

R⁵ представляет собой следующее: нитро, amino, фенил, замещенный фенил, 5 - 6-членный кислородный или азотистый ароматический гетероцикл, замещенный 5 - 6-членный кислородный или азотистый ароматический гетероцикл или -NHCOR⁹; где R⁹ представляет собой гидроксил, C₁-C₆ алкокси, фенил, замещенный фенил, 5 - 6-членный кислородный или азотистый ароматический гетероцикл или замещенный 5 - 6-членный кислородный или азотистый ароматический гетероцикл, где заместитель представляет собой C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкокси, галоген, циано, -NHCOR¹⁰, -CONR¹¹R¹² или -COOR¹⁰, где R¹⁰ представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ amino-замещенный алкил, 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл или фенил; и R¹¹ и R¹² представляют собой водород, C₁-C₆ алкил, фенил или замещенный фенил, или замещенный или незамещенный 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл, или 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл, образованный путем связывания R¹¹ и R¹²; и

R^6 представляет собой водород, галоген, метил, трифторметил, аминогруппу или замещенную аминогруппу, где заместитель представляет собой C_1 - C_4 алкил или аллил.

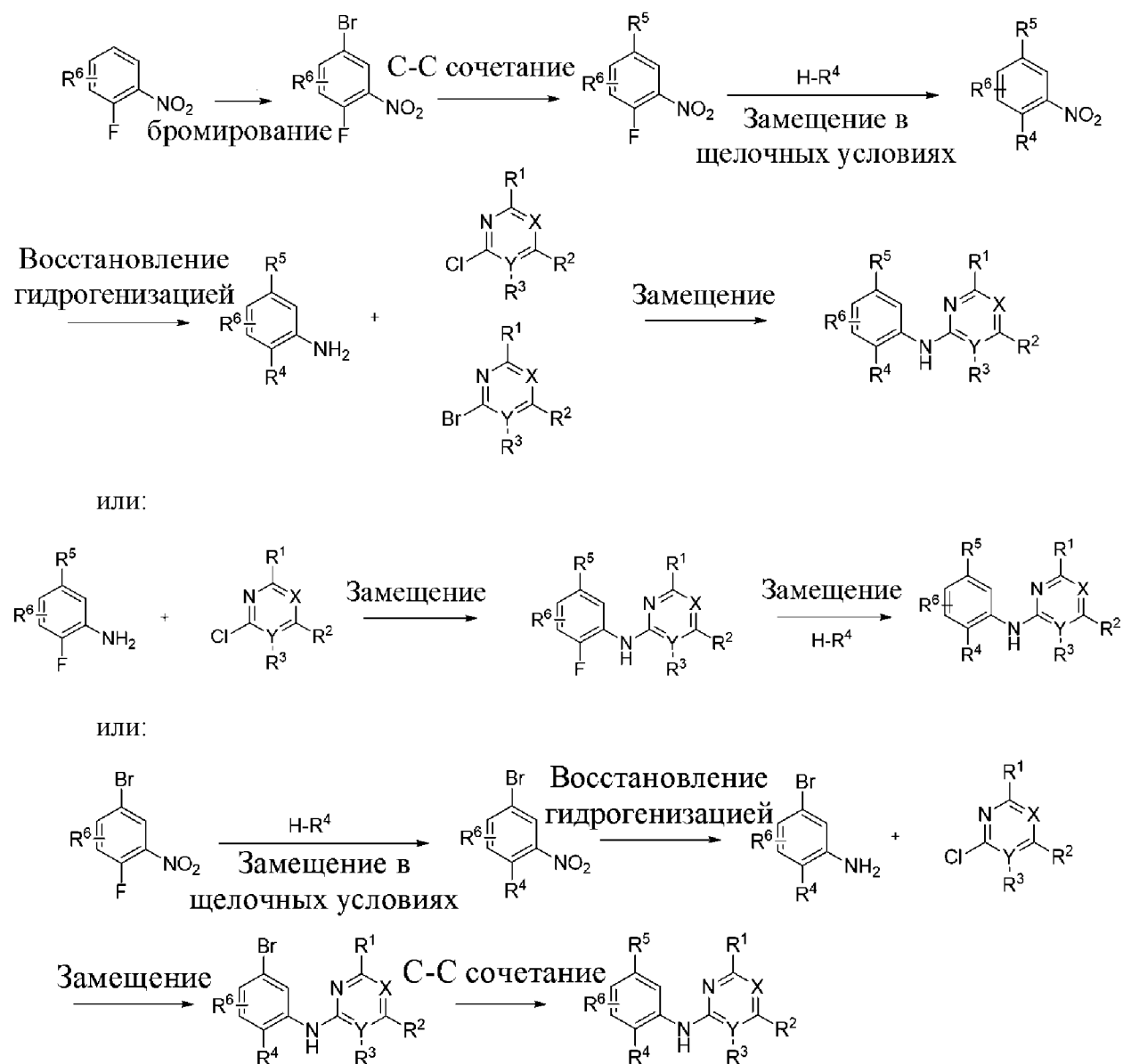
2. Ингибитор белок-белкового взаимодействия белка WDR5 на основе анилина по п. 1, где X представляет собой CH или N, и Y представляет собой C или N; где R^1 , R^2 и R^3 выбраны из группы, состоящей из следующего: водород, метил, метокси, нитро, галоген, циано, альдегидная группа, $-NR^7R^8$, или , образованный путем связывания R^2 и R^3 , где R^7 и R^8 представляют собой водород, или C_1 - C_4 алкил, или 3-5-членный азотистый гетероцикл, образованный путем связывания R^7 и R^8 .

3. Ингибитор белок-белкового взаимодействия белка WDR5 на основе анилина по п. 1, где R^4 представляет собой морфолинил, пиперазинил или 4-замещенный пиперазинил, где заместитель представляет собой метил, этил, циклопропил, гидроксипропил или фенил.

4. Ингибитор белок-белкового взаимодействия белка WDR5 на основе анилина по п. 1, где R^5 представляет собой нитро, amino, $-NHCOR^9$, фурил, пиримидинил, пиридинил, замещенный триазилил или замещенный фенил, где заместитель представляет собой моно- или дизамещенный галоген, $-NHCOR^{10}$, $-CONR^{11}R^{12}$ или $-COOR^{10}$, где R^9 представляет собой фенил, R^{10} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 amino-замещенный алкил, 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл или фенил; и R^{11} и R^{12} представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, фенил или замещенный фенил, замещенный или незамещенный 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл или 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл, образованный путем связывания R^{11} и R^{12} .

5. Ингибитор белок-белкового взаимодействия белка WDR5 на основе анилина по п. 1, причем фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль неорганической кислоты или соль органической кислоты, представленную общей формулой (I); причем соль неорганической кислоты представляет собой гидрохлорид, гидробромид или сульфат; и соль органической кислоты представляет собой ацетат, лактат, сукцинат, фумарат, малеат, цитрат, бензоат, метансульфонат или п-толуолсульфонат.

6. Способ получения общей формулы (I) по п. 1, предусматривающий следующие стадии реакции:

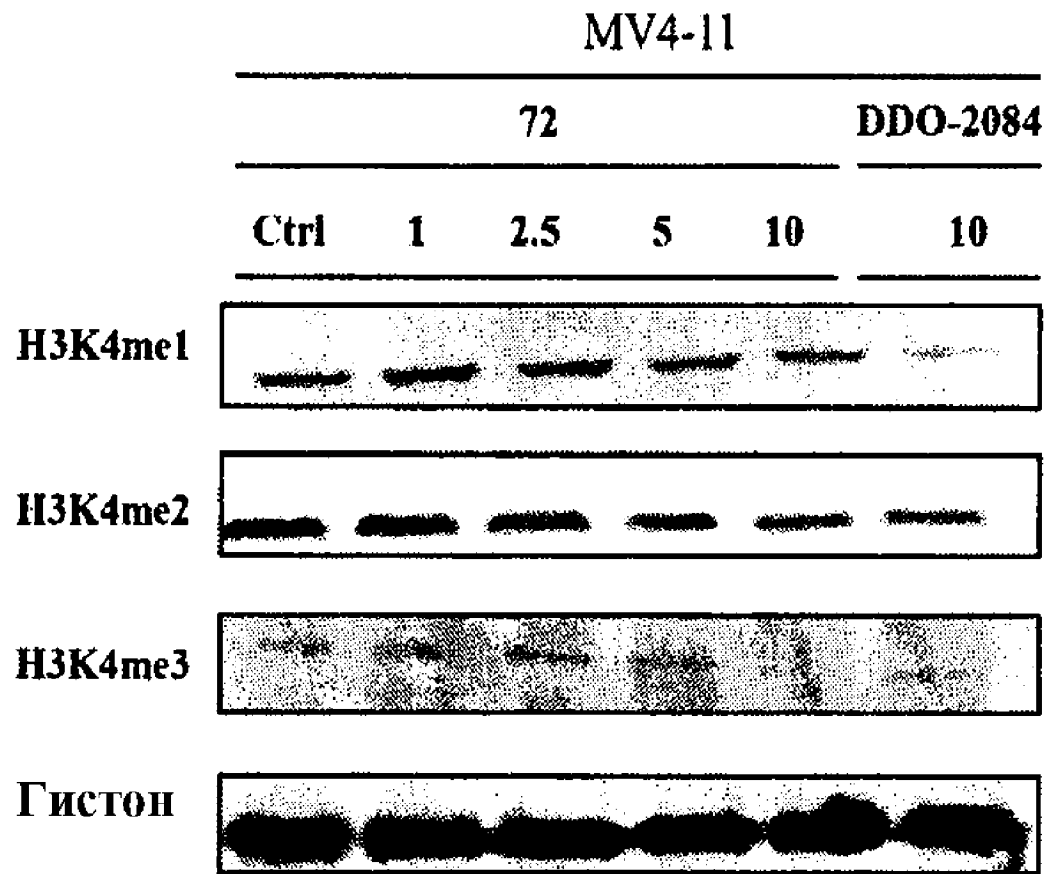


7. Фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор белок-белкового взаимодействия белка WDR5 на основе анилина по п. 1.

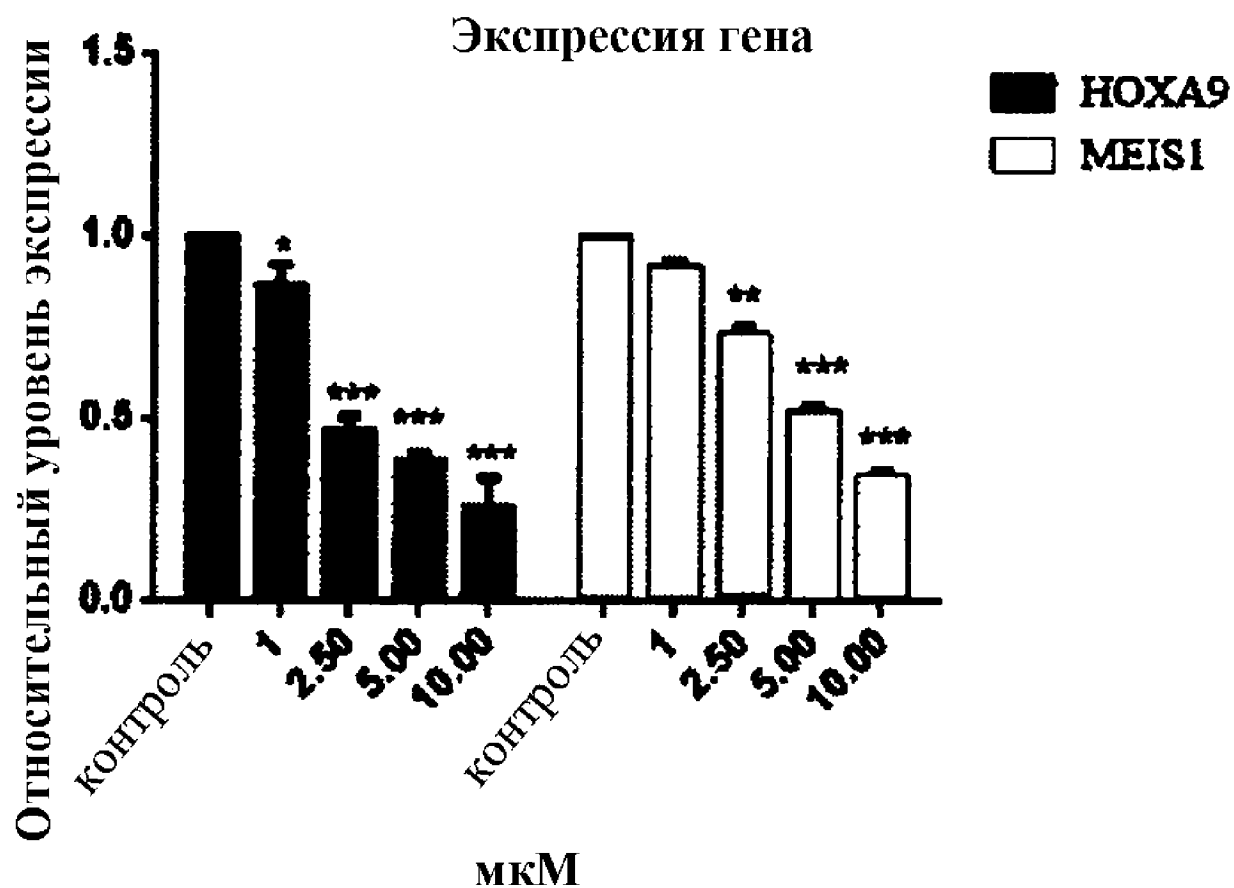
8. Применение ингибитора белок-белкового взаимодействия белка WDR5 на основе анилина по п. 1 при получении лекарственного средства для лечения показания, связанного с функцией фермента WDR5.

9. Показание, связанное с функцией фермента WDR5 по п. 8, причем связанное показание представляет собой гематологическую опухоль.

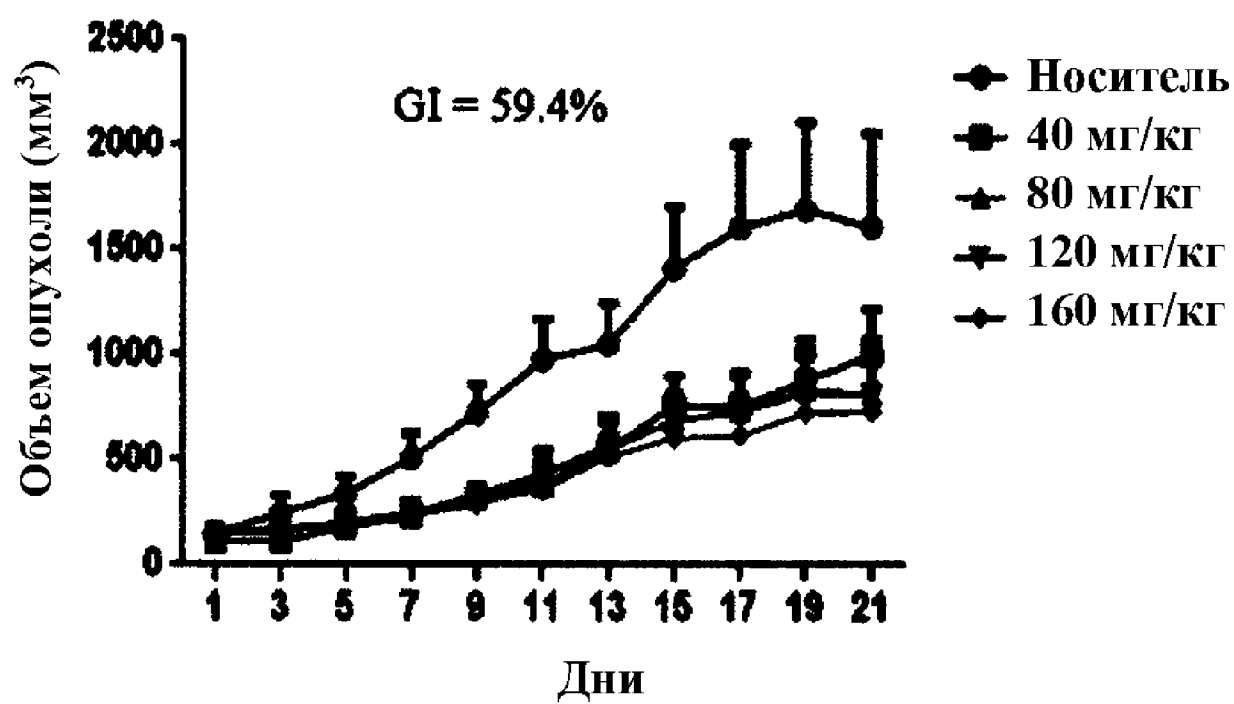
10. Показание, связанное с функцией фермента WDR5 по п. 9, причем гематологическая опухоль представляет собой острый лейкоз.



ФИГУРА 1



ФИГУРА 2



ФИГУРА 3