

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047110

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | | |
|---------------------------------------|------------|---------------|---|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | 2024.05.31 | (51) Int. Cl. | <i>C07D 239/94</i> (2006.01)
<i>C07D 239/95</i> (2006.01)
<i>C07D 405/12</i> (2006.01)
<i>C07D 401/12</i> (2006.01)
<i>C07D 403/12</i> (2006.01)
<i>A61K 31/506</i> (2006.01)
<i>A61K 31/5377</i> (2006.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>A61P 35/02</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | 202192298 | | |
| (22) Дата подачи заявки | 2019.03.22 | | |

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

- | | |
|---------------------|---------------------|
| (31) 201910139980.6 | (56) CN-A-108715585 |
| (32) 2019.02.26 | CN-A-109071423 |
| (33) CN | CN-A-107382840 |

(43) 2022.06.03

(86) PCT/CN2019/079160

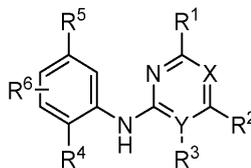
(87) WO 2020/172932 2020.09.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
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 настоящему 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 настоящему изобретению также раскрыт способ получения ингибитора и его применения при получении лекарственного средства для лечения острого лейкоза и других родственных заболеваний.



(I)

B1

047110

047110

B1

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-Мус 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.

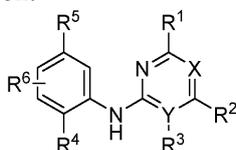
Хромосомная транслокация MLL1 происходит только на моноаллельном гене, также существует MLL1 дикого типа. MLL1 дикого типа и его слитый белок совместно участвуют в возникновении и развитии лейкоза смешанного происхождения, причем ферментативная активность MLL1 дикого типа является решающей для индукции 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 монометилирование 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 C-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 Noh 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 Noh 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, 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-аминозамещенный 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, -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 3-5-членный азотистый гетероцикл, образованный путем связывания R⁷ и R⁸;

R⁴ представляет собой предпочтительно морфолинил, пиперазинил или 4-замещенный пиперазинил, где заместитель представляет собой метил, этил, циклопропил, гидроксипропил или фенил;

R⁵ представляет собой предпочтительно следующее: нитро, amino, -NHCO R⁹, фурил, пиримидинил, пиридинил, замещенный триазолил или замещенный фенил, где заместитель представляет собой моно- или дизамещенный галоген, -NHCOR¹⁰, -CONR¹¹R¹² или -COOR¹⁰, где R⁹ представляет фенил;

R¹⁰ представляет водород, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-аминозамещенный 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 путем связывания R¹¹ и R¹².

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

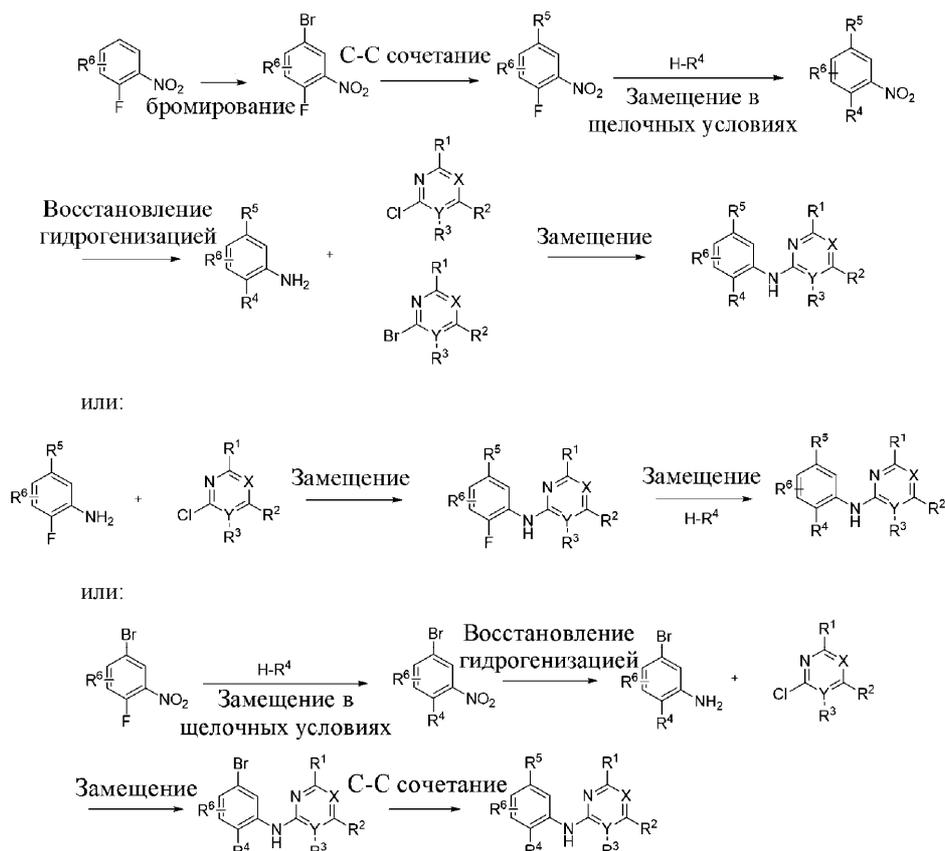
Согласно настоящему раскрытию предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение (I) или его фармацевтическую соль или сольват и один или несколько фармацевтических носителей, разбавителей и вспомогательных веществ.

Согласно настоящему раскрытию 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, fumarat, 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 Nox 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

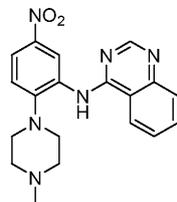
На фиг. 1 показан эффект указанного в заголовке соединения примера 72 на активность внутриклеточного ферментативного катализа MLL1, как определено в эксперименте вестерн-блоттинг;

на фиг. 2 показана отрицательная регуляция указанного в заголовке соединения примера 72 внутриклеточной экспрессии генов Noxa9 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.

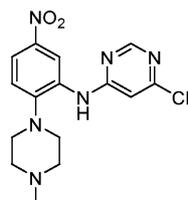
2-фтор-5-нитрофениламин (2 г, 12,8 ммоль) растворяли в DMF (20 мл) и затем добавляли DIPEA (3,3 г, 25,6 ммоль) и 1-метилпиперазин (25,6 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. 100 мл воды добавляли к реакционной смеси, которую экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и перегоняли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали с помощью CH_3CN с получением желтого твердого вещества. Выход: 53,0%; т.п. (точка плавления) 200°C-202°C. 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 $C_{11}H_{17}N_4O_2$, $[M+H]^+$ 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 изопропанол (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-d₆) 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%.

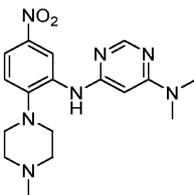
Пример 2.



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-d₆) 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%.

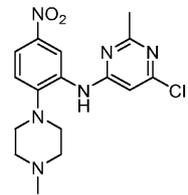
Пример 3.



N⁴,N⁴-Диметил-N⁶-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-нитрофенил)пиримидин-4,6-диамин.

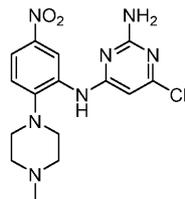
Указанное в заголовке соединение примера 2 (0,35 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и затем добавляли DIPEA (1,5 ммоль) и диметиламин (1 ммоль). Смесь выдерживали при 120°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (10 мл×3) и затем промывали насыщенным раствором хлорида 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°C-154°C; 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°C-198°C; 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%.

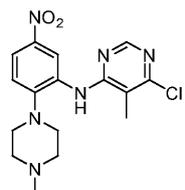
Пример 5.



6-Хлор-N⁴-(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, CDCl₃) 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 C₁₅H₁₈ClN₇O₂, [M+H]⁺ 364,1283, обнаружено 364,1289. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=5,850 мин, 97,14%.

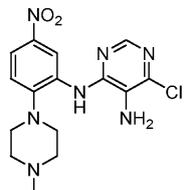
Пример 6.



6-Хлор-5-метил-N⁴-(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, CDCl₃) 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 C₁₆H₁₉ClN₆O₂, [M+H]⁺ 363,1331, обнаружено 363,1349. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=7,673 мин, 97,05%.

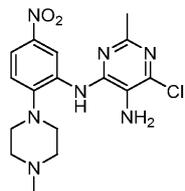
Пример 7.



6-Хлор-N⁴-(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, DMSO-d₆) 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 C₁₅H₁₈ClN₇O₂, [M+H]⁺ 364,1283, обнаружено 364,1286. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=6,581 мин, 98,22%.

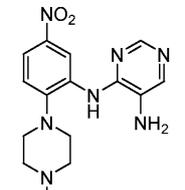
Пример 8.



6-Хлор-2-метил-N⁴-(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°C-250°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₁₆H₂₀ClN₇O₂, [M+H]⁺ 378,1440, обнаружено 378,1440. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=6,251 мин, 97,99%.

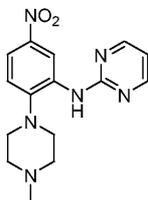
Пример 9.



N⁴-(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°C; ^1H ЯМР (300 МГц, 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%.

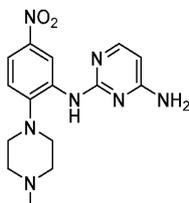
Пример 10.



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°C-197°C; ^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%.

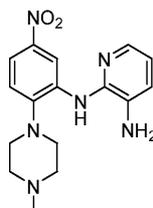
Пример 11.



N^4 -(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°C-212°C; ^1H ЯМР (300 МГц, 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%.

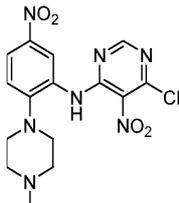
Пример 12.



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°C-212°C; ^1H 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 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,1720, обнаружено 329,1722. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=4,151$ мин, 95,29%.

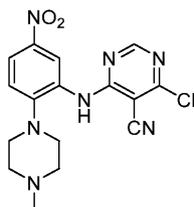
Пример 13.



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°C; ^1H 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 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_7\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394,0671, об-

наружено 394,0674. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=6,083$ мин, 97,01%.

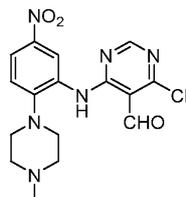
Пример 14.



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, 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%.

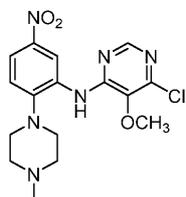
Пример 15.



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, 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%.

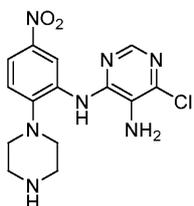
Пример 16.



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, CDCl_3) 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 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1280, обнаружено 379,1286. ВЭЖХ (100% MeOH): $t_R=6,614$ мин, 95,68%.

Пример 17.



6-Хлор-N⁴-(5-нитро-2-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-4,5-диамин.

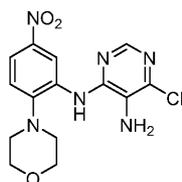
Стадия 1. Получение 6-хлор-N⁴-(2-фтор-5-нитрофенил)пиримидин-4,5-диамина 2-фтор-5-нитрофениламин (2 г, 12,8 ммоль) растворяли в изопропанол (50 мл) и затем добавляли 2 мл концентрированной серной кислоты и 4,6-дихлор-5-аминопиримидин (25,6 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 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 $[\text{M}]^+$.

Стадия 2. Получение целевого продукта, 6-хлор-N⁴-(5-нитро-2-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-

4,5-диамина.

6-Хлор-N⁴-(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°C 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°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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%.

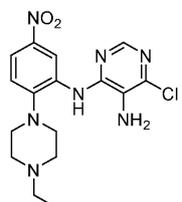
Пример 18.



6-Хлор-N⁴-(2-морфолино-5-нитрофенил)пиримидин-4,5-диамин.

6-Хлор-N⁴-(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°C 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°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₁₄H₁₆ClN₆O₃, [M+H]⁺ 351,0967, обнаружено 351,0967. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=7,041 мин, 98,84%.

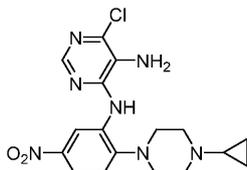
Пример 19.



6-Хлор-N⁴-(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, CDCl₃) 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 C₁₆H₂₁ClN₇O₂, [M+H]⁺ 378,1440, обнаружено 348,1449. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=4,542 мин, 97,65%.

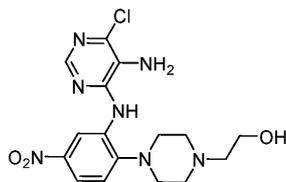
Пример 20.



6-Хлор-N⁴-(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, CDCl₃) 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 C₁₇H₂₁ClN₇O₂, [M+H]⁺ 390,1440, обнаружено 390,1446. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=4,811 мин, 99,31%.

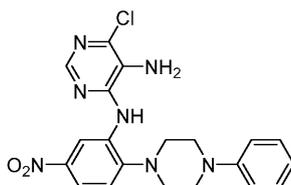
Пример 21.



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°C-204°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 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 C₁₆H₂₀ClN₇O₃, [M+H]⁺ 394,1389, обнаружено 394,1387. ВЭЖХ (100% MeOH): t_R=7,347 мин, 96,12%.

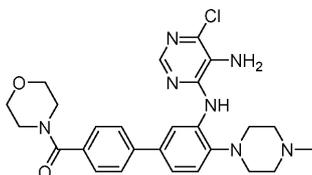
Пример 22.



6-Хлор-N⁴-(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°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 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 C₂₀H₂₀ClN₇O₂, [M+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 Pd(PPh₃)₂Cl₂. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч в защитной атмосфере N₂. 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°C-147°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 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 [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°C-132°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 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 [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 H₂ 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°C-231°C; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 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 [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°C, нагревали до комнатной температуре 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 SnCl₂ (3×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 (4×20 мл) и фильтрат экстрагировали этилацетатом (4×50 мл). Органические слои объединяли, сушили и подвергали центробежной сушке с получением серо-белого твердого вещества. Выход: 45,7%; т.п.209°C-210°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 [M]⁺.

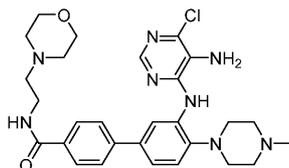
Стадия 5. Получение 3'-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоновой кислоты.

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 осадок большого количества твердого вещества, фильтровали под вакуумом и сушили с получением белого твердого вещества. Выход: 80,0%; т.п. > 250°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 [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-d₆) 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%.

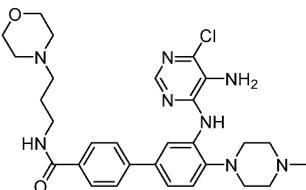
Пример 24.



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

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-d₆) 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.

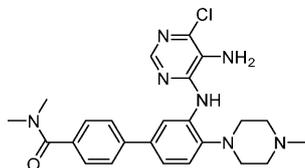


3'-((5-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-морфолинопропил)-[1,1'-бифенил]-зол-4-карбоксамид.

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°C-212°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₂₉H₃₁ClN₈O₂, [M+H]⁺ 565,2801, обнаружено 565,2801. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 3,974 мин, 96,00%.

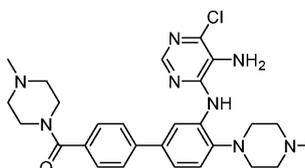
Пример 26.



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°C-145°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₂₄H₂₈ClN₇O, [M+H]⁺ 466,2117, обнаружено 466,2121. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 2,489 мин, 95,56%.

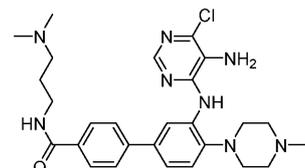
Пример 27.



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°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₂₇H₃₃ClN₈O, [M+H]⁺ 521,2937, обнаружено 521,2937. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,094 мин, 98,10%.

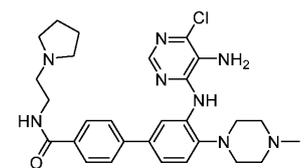
Пример 28.



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 N¹,N¹-диметил-1,3-диамином с получением белого твердого вещества. Выход: 38,9%; т.п.232°C-234°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₂₇H₃₆ClN₈O, [M+H]⁺ 523,2695, обнаружено 523,2695. ВЭЖХ (90% метанол в воде): t_R = 3,409 мин, 98,88%.

Пример 29.

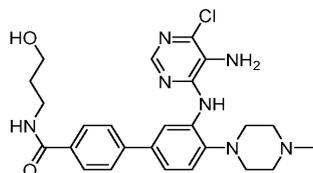


3'-((5-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид.

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°C-243°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 $C_{28}H_{35}ClN_8O$, $[M+H]^+$ 535,2695, обнаружено 535,2690. ВЭЖХ (100% метанол): $t_R = 7,516$ мин, 98,64%.

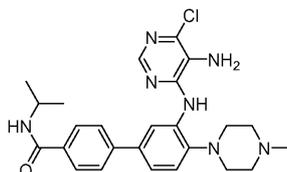
Пример 30.



3'-((5-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-N-(3-гидроксилпропил)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-зол-4-карбоксамида.

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°C-192°C; 1H ЯМР (300 МГц, 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 $C_{25}H_{31}ClN_7O_2$, $[M+H]^+$ 496,2222, обнаружено 496,2217. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 2,384$ мин, 96,63%.

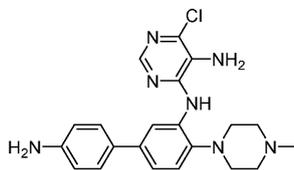
Пример 31.



3'-((5-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-N-изопропил-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамида.

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°C-186°C; 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 $C_{25}H_{30}ClN_7O$, $[M+H]^+$ 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°C 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 $[M]^+$.

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 $[M]^+$.

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

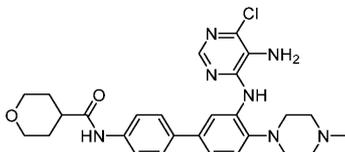
Следуя способу получения, описанному на стадии 4 примера 23, метил-3'-амино-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат заменяли 5-бром-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино с получением белого твердого вещества. Выход: 72,5%; т.п.196-198°C; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26 (s, 1H), 6,84-6,79 (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 $[M]^+$.

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

N^4 -(5-Бром-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-6-хлорпиримидин-4,5-диамин (1,0 г, 2,5 ммоль) рас-

творяли 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, 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%.

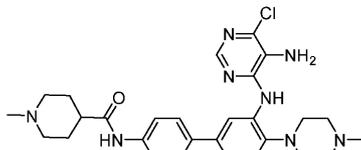
Пример 33.



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°C-209°C; ^1H 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 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522,2379, обнаружено 522,2377. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 4,280$ мин, 95,50%.

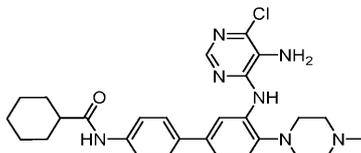
Пример 34.



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°C-160°C; ^1H 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 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClN}_8\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 535,2695, обнаружено 535,2710. ВЭЖХ (80% метанол в воде): $t_R = 4,518$ мин, 98,25%.

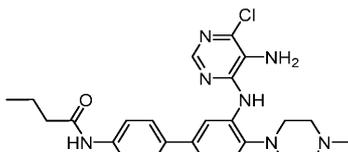
Пример 35.



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°C-258°C; ^1H 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 $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520,2586, обнаружено 520,2584. ВЭЖХ (90% метанол в воде): $t_R = 4,003$ мин, 97,87%.

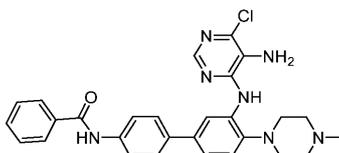
Пример 36.



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-d₆) 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%.

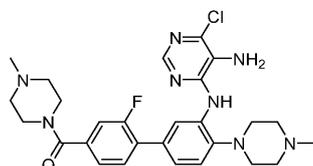
Пример 37.



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

Следуя примеру 33, тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновую кислоту заменяли бензойной кислотой с получением белого твердого вещества. Выход: 77,9%; т.п. > 250°С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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%.

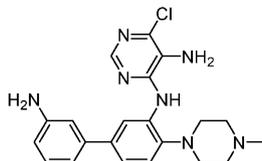
Пример 38.



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

Следуя способу получения, описанному на стадии 4 примера 32, 4-аминофенилборную кислоту заменяли 2-Ф-4-карбоксилфенилборной кислотой с получением белого промежуточного продукта. Следующий способ 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; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₂₇H₃₂ClN₈O, [M+H]⁺ 539,2444, обнаружено 539,2443. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,156 мин, 95,21%.

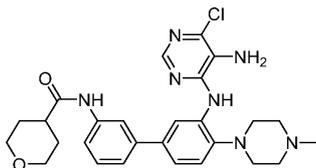
Пример 39.



N⁴-(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-d₆) 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=1,1 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%.

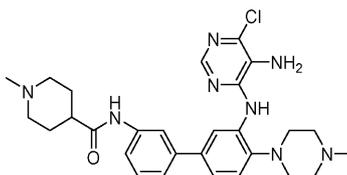
Пример 40.



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

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°C-214°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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%.

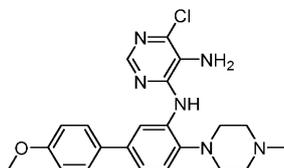
Пример 41.



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

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°C-160°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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%.

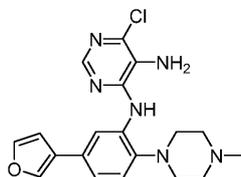
Пример 42.



6-Хлор-N⁴-(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°C-213°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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%.

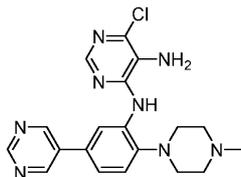
Пример 43.



6-Хлор-N⁴-(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°C-166°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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=1,1 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%.

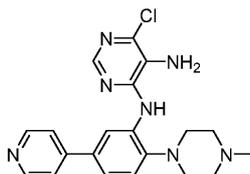
Пример 44.



6-Хлор-N⁴-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(пиримидин-5-ил)фенил)пиримидин-4,5-диамин.

Следую способу получения, описанному на стадии 4 примера 32, 4-аминофенилборную кислоту заменили 4-пиримидинилфенилборной кислотой с получением белого твердого вещества. Выход: 45,8%; т.п. 189°C-191°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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%.

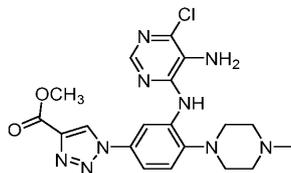
Пример 45.



6-Хлор-N⁴-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4,5-диамин.

Следую способу получения, описанному на стадии 4 примера 32, 4-аминофенилборную кислоту заменили 4-пиридинилфенилборной кислотой с получением белого твердого вещества. Выход: 44,2%; т.п. 202°C-204°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 [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-F-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, DMSO-d₆) 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 [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-d₆) 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)-1H-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-d₆) 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)-1H-1,2,3-триазол-4-

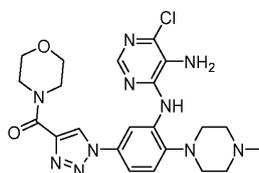
карбоксилата.

Метил-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитрофенил)-1Н-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-d₆) 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)-1Н-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)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилатом с получением твердого вещества бежевого цвета. Выход: 65,9%; т.п.231°C-233°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)(морфолино)метанон.

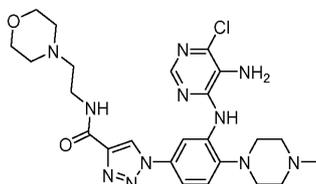
Стадия 1. Метил-1-(3-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилат.

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)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилатом с получением твердого вещества бежевого цвета. Выход: 87,6%; т.п.232°C-234°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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)-1Н-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)-1Н-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-d₆) 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%.

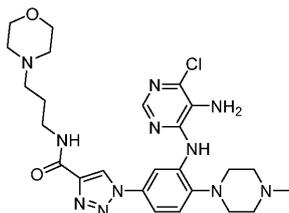
Пример 48.



1-(3-((5-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N-(3-морфолинопропил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.

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)-1Н-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-d₆) 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%.

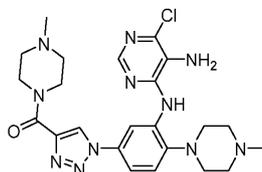
Пример 49.



1-(3-((5-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-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)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислотой с получением твердого вещества бежевого цвета. Выход: 46,2%; т.п.225°С-228°С; ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₂₃H₃₁ClFN₁₁O, [M+H]⁺ 512,2396, обнаружено 512,2397. ВЭЖХ (90% метанол в воде): t_R = 3,707 мин, 98,00%.

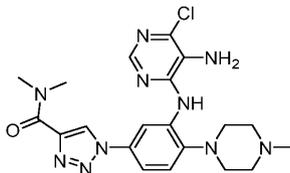
Пример 50.



1-(3-((5-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N,N-диметил-1Н-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)-1Н-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-d₆) 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%.

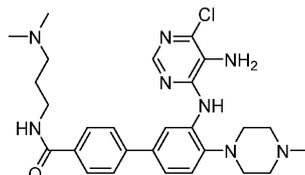
Пример 51.



1-(3-((5-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N,N-диметил-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.

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)-1Н-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-d₆) 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.

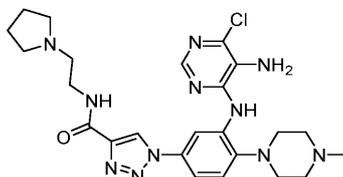


1-(3-((5-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N-(2-(диметиламино)этил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.

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)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислотой

с получением твердого вещества бежевого цвета. Выход: 39,9%; т.п.149°C-152°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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%.

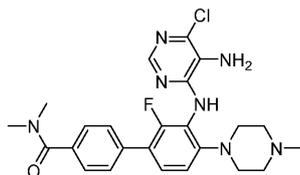
Пример 53.



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

Следующий способ 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)-1H-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-d₆) 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'-бифенилил]-4-карбоксамид.

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.

Следующий способ 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, CDCl₃) 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 [M]⁺.

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

Следующий способ 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, DMSO-d₆) 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 [M]⁺.

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

Следующий способ 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, DMSO-d₆) 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 [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.

Следующий способ 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, DMSO-d₆) 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 C₂₃H₂₄ClFN₆O₂, [M+H]⁺ 471,1706, обнаружено 471,1707. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 2,744 мин, 99,52%.

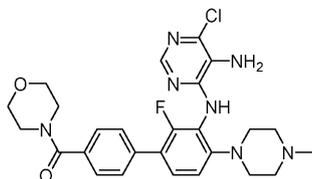
Стадия 6. Получение 3''-(5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты.

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'-бифенил]-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, DMSO-d₆) 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, DMSO-d₆) 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 C₂₄H₂₇ClFN₇O, [M+H]⁺ 484,2202, обнаружено 484,2203. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 3,448 мин, 95,30%.

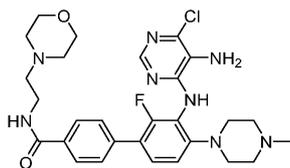
Пример 55.



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

Следуя способу получения в примере 54, диметиламин заменяли морфолином. Выход: 84,7%; т.п.145°C-148°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₂₆H₂₉ClFN₇O₂, [M+H]⁺ 526,2128, обнаружено 526,2122. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 3,560 мин, 98,66%.

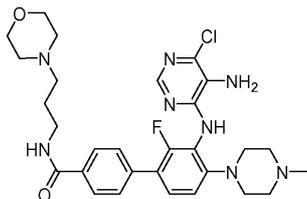
Пример 56.



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

Следуя способу получения в примере 54, диметиламин заменяли 2-морфолинилэтил-1-амином. Выход: 74,9%; т.п.199°C-202°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₂₈H₃₄ClFN₈O₂, [M+H]⁺ 569,2550, обнаружено 569,2548. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 3,634 мин, 98,88%.

Пример 57.

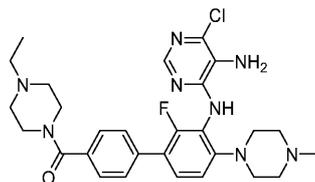


3''-(5-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-морфолинопропил)-[1,1,1'-терфенил]-4-карбоксамида.

Следуя способу получения в примере 54, диметиламин заменяли 3-морфолинилпропил-1-амином. Выход: 65,2%; т.п.202°C-205°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₂₉H₃₇ClFN₈O₂, [M+H]⁺ 583,2706, обнаружено 583,2707. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 3,601 мин, 97,46%.

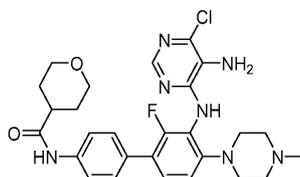
Пример 58.



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

Следуя способу получения в примере 54, диметиламин заменяли 1-этилпиперазином. Выход: 64,8%; т.п.229°C-232°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₂₈H₃₄ClFN₈O, [M+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-2Н-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, DMSO-d₆) 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 [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'-бифенилил]-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, DMSO-d₆) 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]⁺.

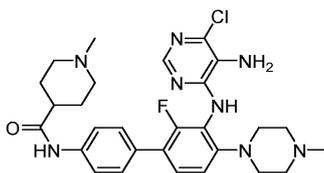
Стадия 3. Получение N-(2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил) тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид.

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) 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-2Н-пиран-4-карбоксамид.

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-d₆) 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]-4-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид.

пиридин-4-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид.

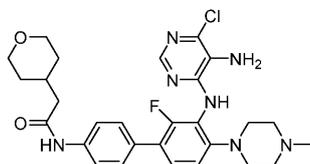
Стадия 1. Получение N-(2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид.

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°C-172°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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-карбоксамид.

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°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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-2Н-пиран-4-ил)ацетамид.

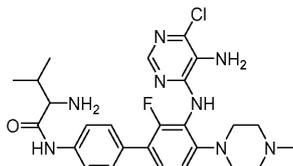
Стадия 1. Получение N-(2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетамида.

Следуя стадии 3 примера 59, тетрагидропиран-4-карбоновую кислоту заменяли тетрагидропиран-4-этановой кислотой. Выход: 68,9%; т.п.148°C-150°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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-2Н-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-d₆) 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 C₂₈H₃₃ClFN₇O₂, [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.

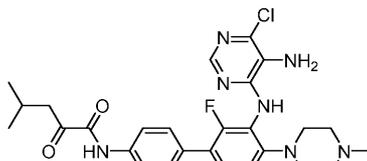
Следуя стадии 3 примера 59, тетрагидропиран-4-карбоновую кислоту заменяли (трет-бутоксилкарбонил)валином. Выход: 69,0%; т.п.108°C-110°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 3H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,39 (s, 3H), 6,98 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,13-4,12 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,31-3,27 (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-d₆) 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.

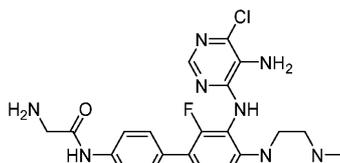
Стадия 1. Получение (1-((2'-фтор-4'--(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)-4-метил-трет-бутил-1-оксопентан-2-ил)аминокарбоновой кислоты.

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.

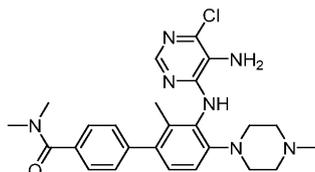
Стадия 1. Получение (2-((2'-фтор-4'--(4-метилпиперазин-1-ил)-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)-2-оксоэтил-трет-бутил)аминокарбоксилата.

Следуя стадии 3 примера 59, тетрагидропиран-4-карбоновую кислоту заменяли (трет-бутоксилкарбонил)глицином. Выход: 70,0%; т.п.112°C-114°C; 1H 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 $[M]^+$.

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)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°C-179°C; 1H 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 $[M]^+$. 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-карбоксамид.

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°C-77°C; 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 $[M]^+$.

Стадия 2. Получение 4'-фтор-N,N,2'-триметил-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид.

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-карбоксамид.

Следуя способу получения, описанному на стадии 3 примера 54, метил-4'-фтор-3'-нитро-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксилат заменяли 4'-фтор-N,N,2'-триметил-3'-нитро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамидом. Выход: 85,5%; т.п.110°C-112°C; ^1H ЯМР (300 МГц, 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 $[\text{M}]^+$.

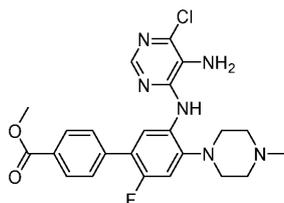
Стадия 4. Получение 3'-амино-N,N,2'-триметил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид.

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°C-160°C; ^1H ЯМР (300 МГц, 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-карбоксамид.

Следуя способу получения, описанному на стадии 5 примера 54, получали соединение 65. Выход: 44,5%; т.п.165°C-167°C; ^1H ЯМР (300 МГц, 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 $[\text{M}]^+$. 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°C-136°C; ^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 $[\text{M}]^+$.

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°C-140°C; ^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 $[\text{M}]^+$.

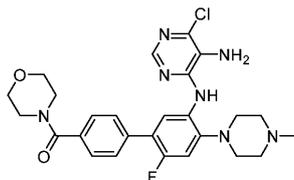
Стадия 3. Получение метил-5'-амино-2'-фтор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.

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°C-165°C; ^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 $[\text{M}]^+$.

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 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 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.

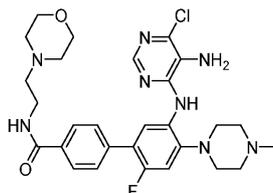
Стадия 1. Получение 5''-((5-амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты.

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'-бифенилил]-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-d₆) 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 [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-d₆) 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 C₂₆H₂₉ClFN₇O₂, [M+H]⁺ 526,2128, обнаружено 526,2130. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,046 мин, 96,85%.

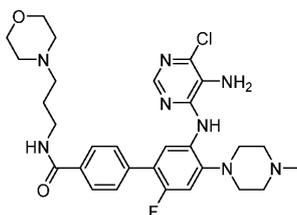
Пример 68.



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°C-202°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₂₈H₃₄ClFN₈O₂, [M+H]⁺ 569,2550, обнаружено 569,2548. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,049 мин, 98,64%.

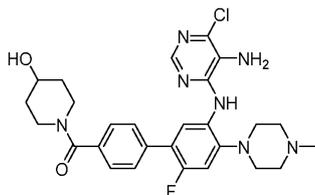
Пример 69.



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°C-206°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₂₉H₃₆ClFN₈O₂, [M+H]⁺ 583,2693, обнаружено 583,2699. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 3,885 мин, 99,38%.

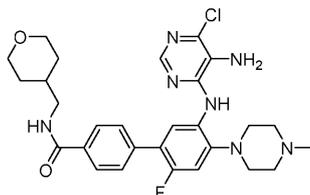
Пример 70.



5'-((5-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-N-(4-гидроксициклогексил)-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,11,1'-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, DMSO-d₆) 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 C₂₇H₃₁ClFN₇O₂, [M+H]⁺ 554,2441, обнаружено 554,2442. ВЭЖХ (80% метанол в воде): t_R = 4,057 мин, 98,48%.

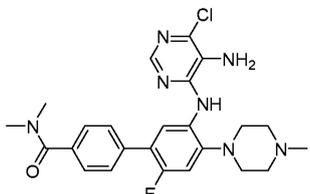
Пример 71.



5'-((5-Амино-6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-4''-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-[1,1'-бифенилил]-4-карбоксамид.

Следуя способу получения, аналогичному способу получения в примере 67, морфолин заменяли (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метиламином с получением целевого соединения 71. Выход: 75,2%; т.п.189°C-191°C; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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 C₂₈H₃₃ClFN₇O₂, [M+H]⁺ 540,2285, обнаружено 540,2284. ВЭЖХ (100% метанол): t_R = 7,989 мин, 99,16%.

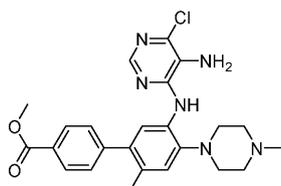
Пример 72.



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, DMSO-d₆) 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 C₂₄H₂₇ClFN₇O, [M+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'-фтор-N-(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, DMSO-d₆) 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 [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°C-155°C; ^1H ЯМР (300 МГц, 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 [M] $^+$.

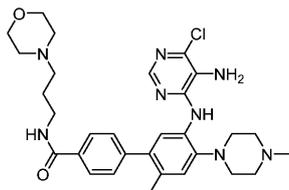
Стадия 3. Получение метил-5'-амино-2'-метил-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата.

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°C-160°C; ^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): 340,2 [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°C-228°C; ^1H ЯМР (300 МГц, 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 C₂₄H₂₇ClFN₆O₂, [M+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'-бифенилил]-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, 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 [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-карбоксамид.

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, 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 C₂₀H₃₉ClFN₈O₂, [M+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 IC₅₀. 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 IC₅₀ с использованием программного обеспечения GraphPad. Результаты представлены в табл. 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 Нох и Meis-1 и ингибируя пролиферацию лейкозных клеток.

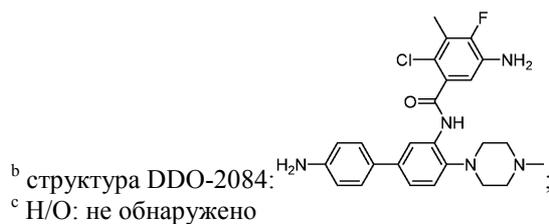
Бифенильное соединение DDO-2084 представляет собой микромолекулярный ингибитор, который, как сообщалось, способен ингибировать белок-белковое взаимодействие WDR5 (Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489). В настоящем раскрытии DDO-2084 используют в качестве соединения положительного контроля.

Таблица 1

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

№ соединения примера ^a	Активность ингибирования MLL1-WDR5	Был ли ингибирован уровень метилирования	№ соединения примера ^a	Активность ингибирования MLL1-WDR5	Был ли ингибирован уровень метилирования
	PPI	метилирования		PPI	метилирования
	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;



Как видно из табл. 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 НЗК4. Экспериментальные результаты показывают, что все соединения согласно настоящему раскрытию, которые оказывают ингибирующее действие на белок-белковое взаимодействие WDR5, могут отрицательно регулировать уровень метилирования НЗК4.

Некоторые соединения согласно настоящему раскрытию также испытывали в отношении антипролиферативной активности против лейкозных клеток. В табл. 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 табл. 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	Н/О
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	Н/О ^b

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

^b Н/О: 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 соединения примера 72 может ингибировать каталити-

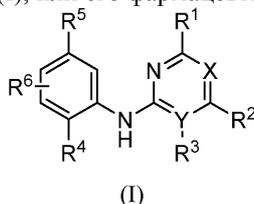
ческую активность MLL1 дозозависимым образом, снижая уровень экспрессии H3K4me1/2/3.

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 соединения 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 соединения 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), или его фармацевтически приемлемую соль:



где X представляет собой N;

Y представляет собой C;

R¹, R² и R³ выбраны из группы, состоящей из следующего: водород, C₁-C₆-алкил, нитро, галоген, циано, альдегидная группа, -NR⁷R⁸, где R⁷ и R⁸ представляют собой водород или C₁-C₄-алкил;

R⁴ представляет собой морфолинил или 4-замещенный пиперазинил, где заместитель представляет собой C₁-C₄-алкил;

R⁵ представляет собой следующее: нитро, замещенный фенил, содержащий по меньшей мере один заместитель, 5-6-членный кислородный или азотистый ароматический гетероцикл, замещенный 5-6-членный кислородный или азотистый ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один заместитель; где заместитель представляет собой C₁-C₄-алкокси, -NHCOR¹⁰, -CONR¹¹R¹² или -COOR¹⁰, где R¹⁰ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-аминозамещенный алкил, 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл или фенил; и R¹¹ и R¹² представляют собой водород, C₁-C₆-алкил или 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл, образованный путем связывания R¹¹ и R¹²; и

R⁶ представляет собой водород, галоген или метил.

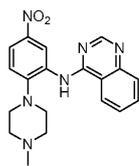
2. Ингибитор белок-белкового взаимодействия белка WDR5 на основе анилина по п.1, где R⁴ представляет собой морфолинил или 4-замещенный пиперазинил, где заместитель представляет собой метил или этил.

3. Ингибитор белок-белкового взаимодействия белка WDR5 на основе анилина по п.1, где R⁵ представляет собой нитро, amino, фурил, пиримидинил, пиридинил, замещенный триазолил, содержащий по меньшей мере один заместитель, или замещенный фенил, содержащий по меньшей мере один заместитель, где заместитель представляет собой один или два галогена, -NHCOR¹⁰, -CONR¹¹R¹² или -COOR¹⁰, где R¹⁰ представляет собой C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-аминозамещенный алкил, 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл или фенил; и R¹¹ и R¹² представляют собой водород, C₁-C₆-алкил, или 3-7-членный азотистый или кислородный гетероцикл, образованный путем связывания R¹¹ и R¹², включая N-замещенный пиперазинил или морфолинил.

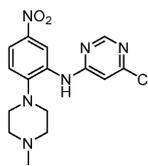
4. Ингибитор белок-белкового взаимодействия белка WDR5 на основе анилина по п.1, причем фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль неорганической кислоты или соль органической кислоты соединения, представленного общей формулой (I); причем соль неорганической кислоты представляет собой гидрохлорид,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

5. Ингибитор белок-белкового взаимодействия белка WDR5 на основе анилина, или его фармацевтически приемлемая соль, представленный одной из следующих структур:

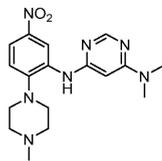
Пример 1



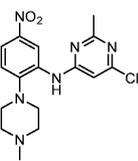
Пример 2



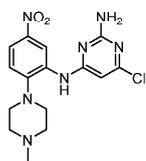
Пример 3



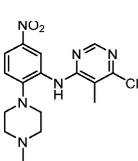
Пример 4



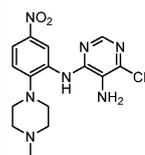
Пример 5



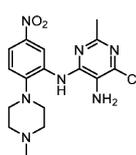
Пример 6



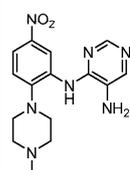
Пример 7



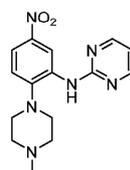
Пример 8



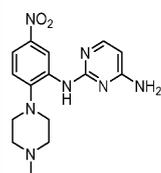
Пример 9



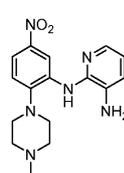
Пример 10



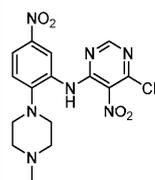
Пример 11



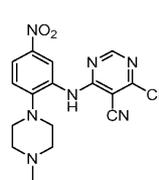
Пример 12



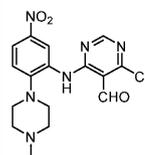
Пример 13



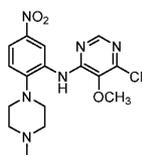
Пример 14



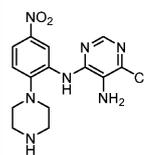
Пример 15



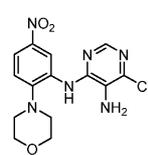
Пример 16



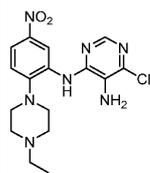
Пример 17



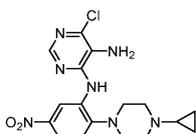
Пример 18



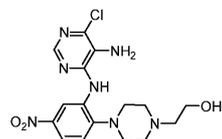
Пример 19



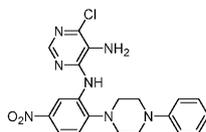
Пример 20



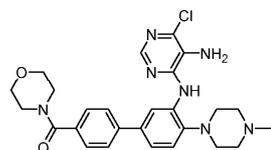
Пример 21



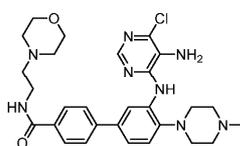
Пример 22



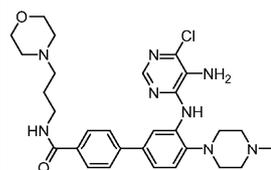
Пример 23



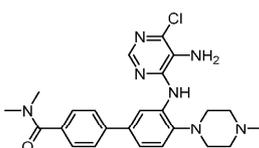
Пример 24



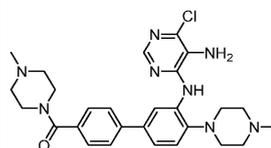
Пример 25



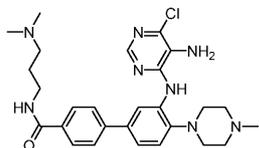
Пример 26



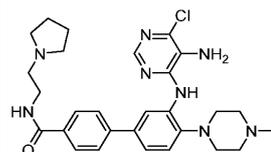
Пример 27



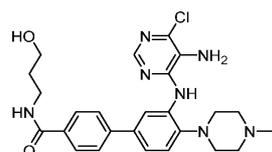
Пример 28



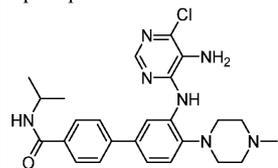
Пример 29



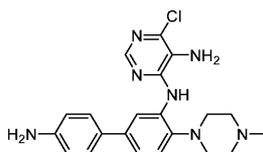
Пример 30



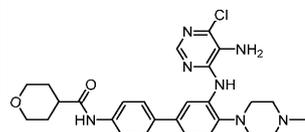
Пример 31



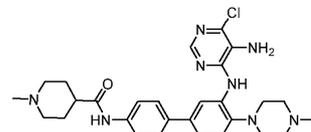
Пример 32



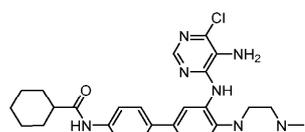
Пример 33



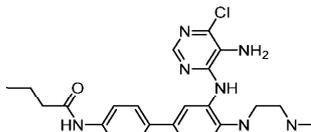
Пример 34



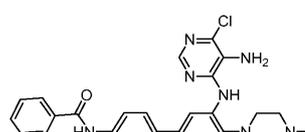
Пример 35



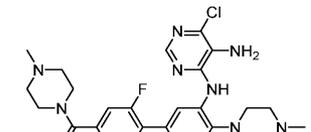
Пример 36



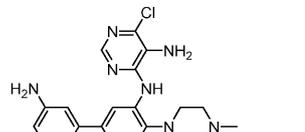
Пример 37



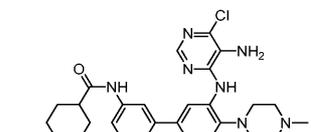
Пример 38



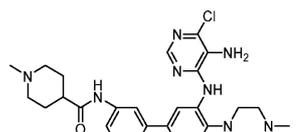
Пример 39



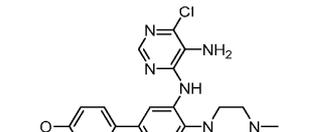
Пример 40



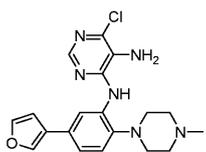
Пример 41



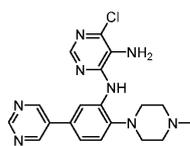
Пример 42



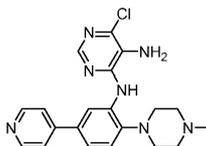
Пример 43



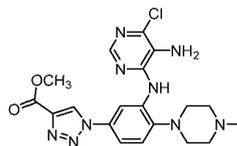
Пример 44



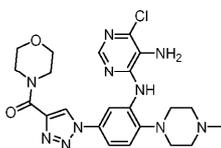
Пример 45



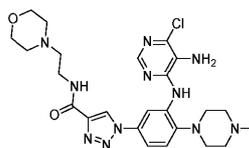
Пример 46



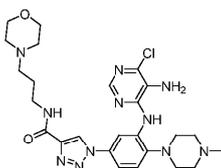
Пример 47



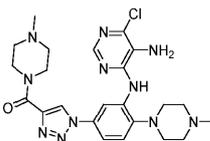
Пример 48



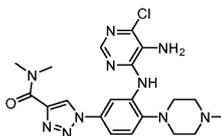
Пример 49



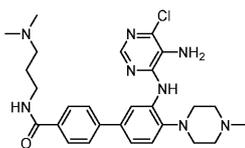
Пример 50



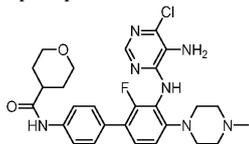
Пример 51



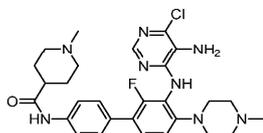
Пример 52



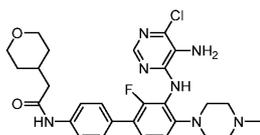
Пример 59:



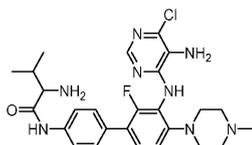
Пример 60



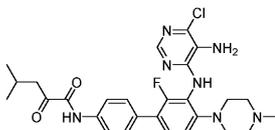
Пример 61



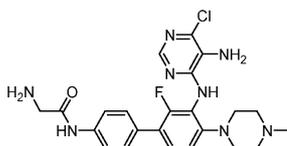
Пример 62



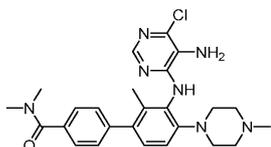
Пример 63



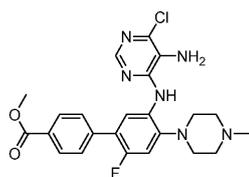
Пример 64



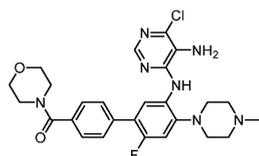
Пример 65



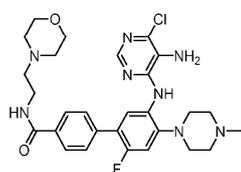
Пример 66



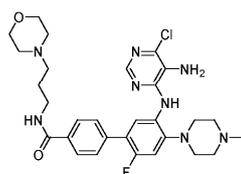
Пример 67



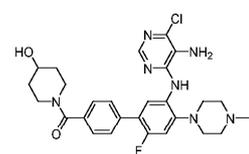
Пример 68



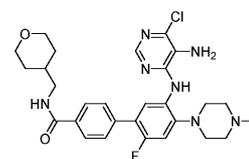
Пример 69

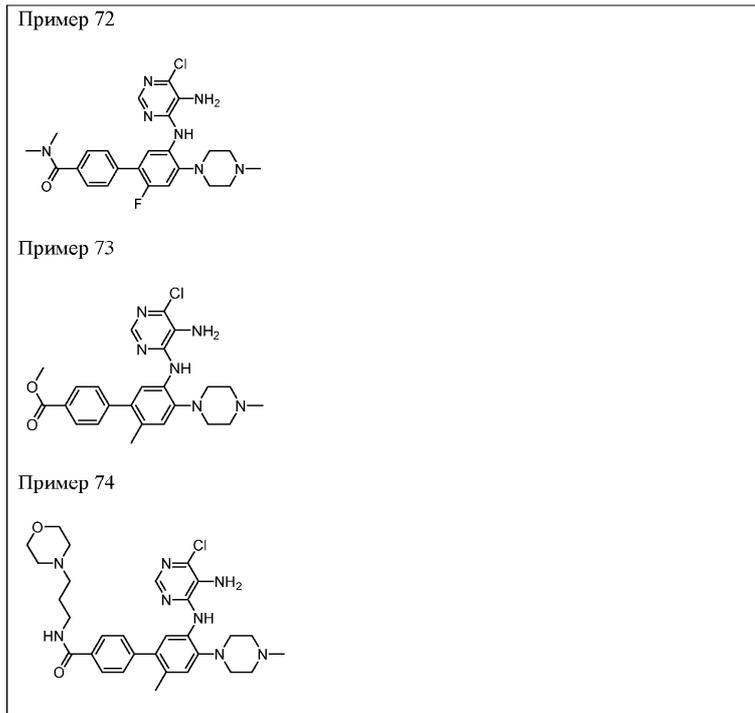


Пример 70

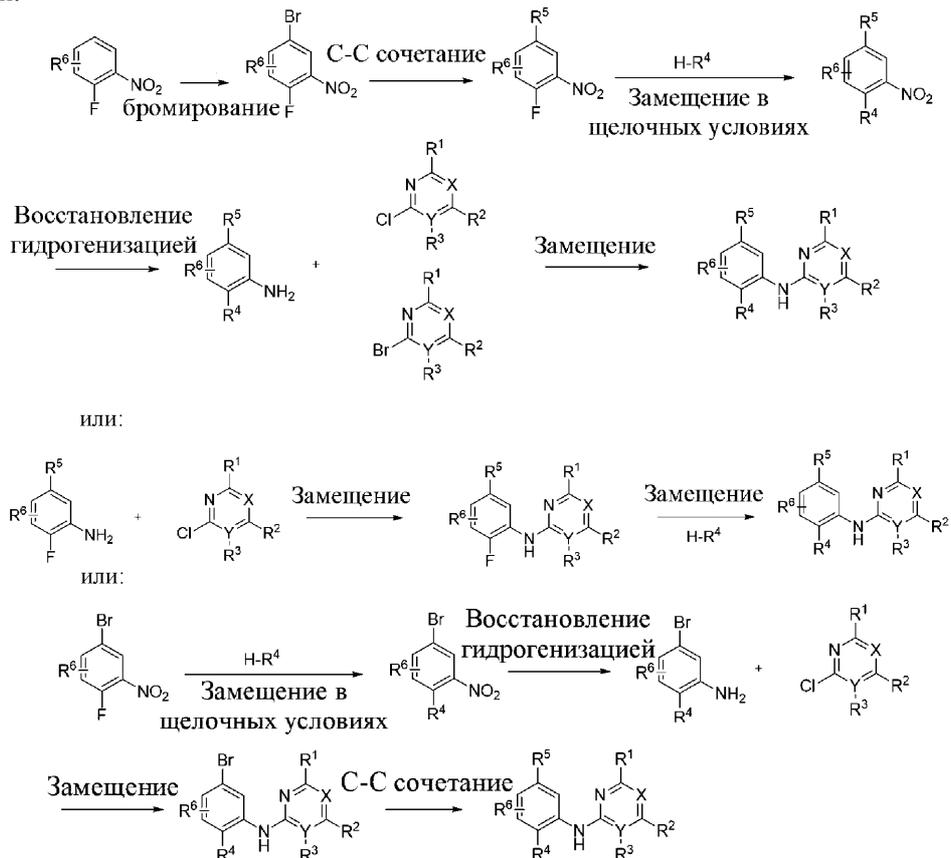


Пример 71





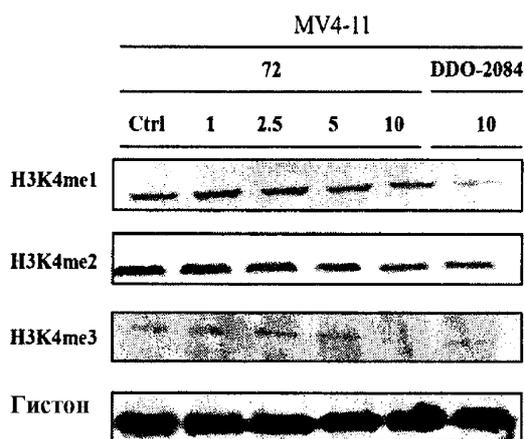
6. Способ получения соединения общей формулы (I) по п.1, предусматривающий следующие стадии реакции:



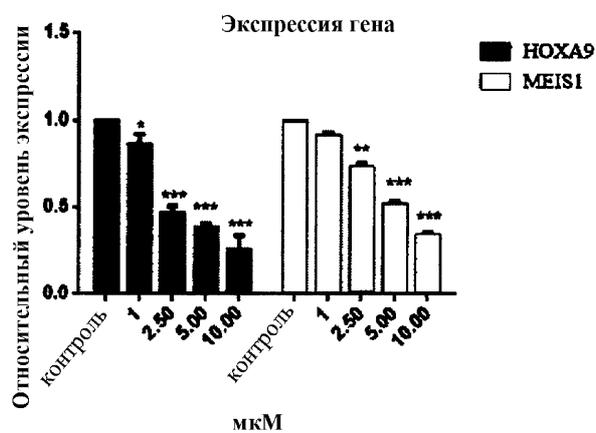
7. Фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор белок-белкового взаимодействия белка WDR5 по любому из пп.1-5.

8. Применение ингибитора белок-белкового взаимодействия белка WDR5 на основе анилина по любому из пп.1-5 при получении лекарственного средства для лечения гематологической опухоли.

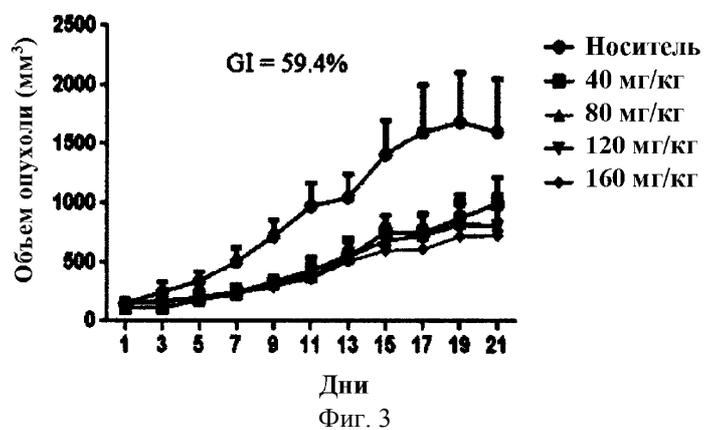
9. Применение по п.8, причем гематологическая опухоль представляет собой острый лейкоз.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3